

PCT

世界知的所有権機関

国際事務局

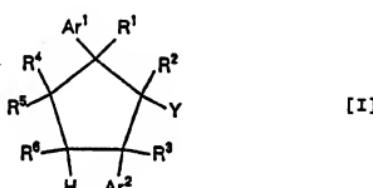


## 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類 5 C07D 31/754, 271/06, 233/54, 213/24, 213/60, 213/46, 291/04, 209/04, 307/78, 408/00, 257/04, A61K 31/335, 31/19, 31/415, 31/41 31/40, 31/34	A1	(11) 国際公開番号 <b>WO 95/05372</b> (43) 国際公開日 1995年2月23日 (23.02.95)
(21) 国際出願番号 PCT/JP94/01316		添付公開書類 国際調査報告書
(22) 国際出願日 1994年8月9日 (09. 08. 94)		
(30) 優先権データ 特願平5/222069 1993年8月13日 (13. 08. 93) JP		
(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 萬有製藥株式会社 (BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD.) (JP/JP) 〒103 東京都中央区日本橋本町2丁目2番3号 Tokyo, (JP)		
(72) 発明者: および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 石川清文 (ISHIKAWA, Kiyofumi) (JP/JP) 塙山 俊 (HAYAMA, Takashi) (JP/JP) 長瀬敏雄 (NAGASE, Toshio) (JP/JP) 間瀬俊明 (MASE, Toshiaki) (JP/JP) 伊原正樹 (IHARA, Masaki) (JP/JP) 辻辺 俊 (NISHIKIBE, Masaru) (JP/JP) 矢野光夫 (YANO, Mitsuo) (JP/JP) 〒300-33 茨城県つくば市大久保3番 萬有製藥株式会社 つくば研究所 Ibaraki, (JP)		
(81) 指定国 AU, CA, JP, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).		

## (54) Title : ENDOTHELIN-ANTAGONISTIC CYCLOPENTANE DERIVATIVE

## (54) 発明の名称 エンドセリン拮抗性シクロペンタン誘導体

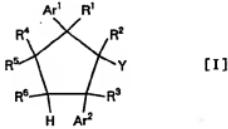


## (57) Abstract

A cyclopentane derivative represented by general formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof wherein Ar<sup>1</sup> and Ar<sup>2</sup> represent each independently phenyl, thiienyl, pyridyl, indolyl, benzofuranyl or dihydrobenzofuranyl each of which may be substituted at arbitrary hydrogen atom(s) on the aromatic ring by one to four substituents selected from the group consisting of halogen, hydroxy, amino, carboxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy carbonyl, mono- or di(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl)aminocarbonyl, carbamoyl tetrazol-5-yl, methylenedioxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkenyloxy, mono- or di(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl)amino, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkenyl and C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkynyl; R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> and R<sup>3</sup> represent each independently hydrogen, hydroxy or C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy, or C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkenyl or C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkynyl each of which may be substituted by C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy, or alternatively R<sup>4</sup> with R<sup>2</sup> or R<sup>3</sup> represents a single bond; R<sup>4</sup> represents hydrogen, hydroxy or C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy, or C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkenyl or C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkynyl each of which may be substituted by C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy, or oxo; R<sup>5</sup> represents hydrogen or C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, or alternatively R<sup>5</sup> is combined with R<sup>4</sup> to represent C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkylidene which may be substituted by C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy, or oxo, or is combined with R<sup>5</sup> to represent a single bond; R<sup>6</sup> represents hydrogen or C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, or is combined with R<sup>5</sup> to represent a single bond; and Y represents -CO-R<sup>7</sup>, SO<sub>3</sub>H, PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>, tetrazol-5-yl, 2-oxo-3H-1,2,3,5-oxathiadiazol-4-yl, or 5-oxo-4H-1,2,4-oxadiazol-3-yl.

## (57) 要約

本発明は、一般式



[式中、Ar<sup>1</sup>及びAr<sup>2</sup>は、それぞれ独立して、芳香環上の任意の水素原子が、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、カルボキシ基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシカルボニル基、モノ若しくはジC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルアミノカルボニル基、カルバモイル基、テトラゾール-5-イル基、メチレンジオキシ基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルケニルオキシ基、モノ若しくはジC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルアミノ基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルケニル基及びC<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキニル基（但し、該C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルケニルオキシ基、モノ若しくはジC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルアミノ基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルケニル基及びC<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキニル基は、フェニル基、ビリジル基、イミダゾリル基、水酸基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ基、アミノ基、モノ若しくはジC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルアミノ基、ヒドロキシC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルカルボニル基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アシロキシC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルカルボニル基、カルボキシC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシカルボニル基C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシカルボニル基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシカルボニル基、モノ若しくはジC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルアミノカルボニル基、カルバモイル基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルスルホニルアミノカルボニル基、テトラゾール-5-イルアミノカルボニル基、カルボキシ基、テトラゾール-5-イル基、2-オキソ-3H-1, 2, 3, 5-オキサチアジアゾール-4-イル基及び5-オキソ-4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル基からなる群より選ばれる1~3個の置換基で置換されていてもよい（但し、該置換基として水酸基及びカルボキシル基が選択された場合、両者は合してラクトン環を形成していてもよい）からなる群より選ばれる1~4個の置換基により置換されていてもよい、フェニル基、チエニル基、ビリジル基、インドリル基、ベンゾフラン基又はジヒドロベンゾフラン基を示し；R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は、それぞれ独立して、水素原子又はC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基を示すか、或いはR<sup>1</sup>とR<sup>2</sup>又はR<sup>2</sup>とR<sup>3</sup>が合して単結合を示し；R<sup>4</sup>は、水素原子、水酸基又はC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ基、又はC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ基で置換されていてもよい、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルケニル基若しくはC<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキニル基を示すか、或いはR<sup>4</sup>と合してC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ基で置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキリデン基又はオキソ基を示し；R<sup>5</sup>は水素原子又はC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基を示すか、或いはR<sup>4</sup>と合してC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ基で置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキリデン基又はオキソ基を示すか、又はR<sup>4</sup>と合して単結合を示し；R<sup>6</sup>は水素原子又はC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基を示すか、或いはR<sup>4</sup>と合して単結合を示し；Yは式：-CO-R'（式中、R'は水酸基、アミノ基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ基、モノ若しくはジC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルアミノ基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルスルホニルアミノ基、又はアリール環上の任意の水素原子がC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基で置換されていてもよい、アリールスルホニルアミノ基若しくはアリールC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルスルホニルアミノ基を示す）で表される基、SO<sub>3</sub>H、PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>、テトラゾール-5-イル基、2-オキソ-3H-1, 2, 3, 5-オキサチアジアゾール-4-イル基又は5-オキソ-4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル基を示す]で表されるシクロヘキサン誘導体又はその製薬上許容される塩に関するものである。

### 情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出版をパンフレット第一頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AM	アルメニア	DK	デンマーク	L	リヒテンシュタイン	PT	ポルトガル
AT	オーストリア	ES	エストニア	LK	スリランカ	RO	ルーマニア
AU	オーストラリア	ES	スペイン	LR	リベリア	RU	ロシア連邦
BG	ブルガリア	FR	フランス	LT	リトアニア	SE	スウェーデン
BE	ベルギー	GA	ガーナ	LU	ルクセンブルグ	SI	スロヴェニア
BF	ブルゴundy	GB	イギリス	LV	ラトヴィア	SK	スロ伐キア共和国
BG	ブルガリア	GE	グルジア	MC	モナコ	SN	セネガル
BJ	ベナン	GN	ギニア	MD	モルドバ	SZ	スワジランド
BR	ブラジル	GR	ギリシャ	MG	モダガスカル	TD	チャード
BY	ベラルーシ	HU	ハンガリー	ML	マリ	TG	タジキスタン
CA	カナダ	IE	アイルランド	MN	モンゴル	TI	トーキョー
CF	中央アフリカ共和国	IT	イタリア	MR	モルディブ	TM	トバゴ
CG	コンゴ	JP	日本	MT	モルト	TT	トリニティ
CH	スイス	KE	ケニア	MX	メキシコ	UG	ウガンダ
CI	コート・ジボアール	KG	キルギスタン	NE	ネジニエール	US	米国
CM	カメルーン	KP	朝鮮民主主義人民共和国	NL	オランダ	UZ	ウズベキスタン共和国
CN	中国	KR	大韓民国	NO	ノルウェー	VN	vietnam
CZ	チехチ共和国	KZ	カザフスタン	NZ	ニュージーランド		
DE	ドイツ	PL	ポーランド				

## 明細書

## エンドセリン拮抗性シクロペンタン誘導体

5 技術分野

本発明は、内在性の強力な生理活性ペプチドである3種のエンドセリン（エンドセリン-1、エンドセリン-2及びエンドセリン-3）に対する拮抗作用を有する新規化合物、その製造法及びその用途に関するものである。

10 本発明の化合物は、エンドセリン受容体サブタイプET<sub>a</sub>及びET<sub>b</sub>の少なくともいざれか一方の受容体に対して高い親和性を有し、エンドセリンの結合を阻害することにより、血管拡張作用、気管支拡張作用及び平滑筋弛緩作用を有し、医薬の分野、特に高血圧、肺高血圧、レイノ一病、急性腎不全、心筋梗塞、狭心症、脳梗塞、脳血管拳縮、動脈硬化症、気管支喘息、胃潰瘍、糖尿病、再狭窄、前立腺肥大、エンドトキシンショック、エンドトキシンを起因とする多臓器不全や播種性血管内凝固及び／又はシクロスボリン誘発の腎障害や高血圧等の治療剤として利用できる。

15 背景技術

エンドセリンは21個のアミノ酸から成るポリペプチドであり、ヒト、ブタの内皮細胞より産生され、強力な血管収縮作用及び持続的で強い昇圧作用を有する〔ネイチャー（Nature）、第332巻、第411頁-第415頁（1988年）参照〕。また、エンドセリンには、構造の類似したファミリーペプチドとして、3種のエンドセリン（エンドセリン-1、エンドセリン-2、エンドセリン-3）が人を含む動物で存在していることが知られ、これらのペプチドは、いざれも血管収縮作用及び昇圧作用を有することが知られている〔プロシーディング・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンス（Proc. Natl. Acad. Sci. USA），86, 2863-2867 (1989) 参照〕。

20 エンドセリンは、臨床上、本態性高血圧患者、急性心筋梗塞患者、肺高血圧患者、レイノ一病患者、糖尿病患者、アテローム性動脈硬化症患者の血中及び喘息患者の血中或は気道洗浄液中において正常人に比べ明らかに増加していることが報告されている〔日本高血圧学会誌（Japan. J.

Hypertension), 第12巻, 第79頁 (1989年)、ジャーナル・オブ・バスキュラー・メディシン・アンド・バイオロジー (J. Vascular Medicine Biology), 第2巻, 第207頁 (1990年)、ダイアベトロジア (Diabetologia), 第33巻, 第306頁-第310頁 (1990年)、ジャーナル・オブ・アメリカン・メディカル・アソシエーション (J. Am. Med. Association), 第264巻, 第2868頁 (1990年) 及びザ・ランセット (The Lancet), 第2巻, 第747頁-第748頁 (1989年) 及び第2巻, 第1144頁-第1147頁 (1990年) 参照]。

また、実験的脳血管攣縮モデルにおいて、脳血管のエンドセリンに対する感受性の増加 [日本脳循環代謝学会 (Japan. Soc. Cereb. Blood Flow & Metabol.)、第1巻、第73頁 (1989年)]、急性腎不全モデルにおけるエンドセリン抗体による腎機能の改善 [ジャーナル・オブ・クリニカル・インベスティゲーション (J. Clin. Invest.), 第83巻、第1762頁-第1767頁 (1989年)]、及び胃潰瘍モデルにおけるエンドセリン抗体による胃潰瘍発生の抑制 [第19回 日本実験潰瘍研究会抄録, 第50頁 (1991年)] 等が報告されていることより、エンドセリンはクモ膜下出血後の脳血管攣縮及び急性腎不全の原因物質のひとつとして考えられている。

更にエンドセリンは血管内皮細胞のみならず、気管上皮細胞、或は腎実質細胞からも遊離されることが明らかとなっている [フェブス・レターズ (FEBS Letters)、第255巻、第129頁-第132頁 (1989年) 及びフェブス・レターズ (FEBS Letters)、第249巻、第42頁-第46頁 (1989年)]。

エンドセリンは、内因性生理活性ペプチドであるレニン及び心房性ナトリウム利尿ホルモン、更には内皮細胞由来の血管弛緩因子 (EDRF)、トロンボキサンA2、プロスタサイクリン、ノルアドレナリン、アンジオテンシンII及びサブスタンスP等の生理活性物質の遊離を調節していることも見出された [バイオケミカル・アンド・バイオフィジカル・リサーチ・コミュニケーションズ (Biochem. Biophys. Res. Commun.), 第157巻、第1164頁-第1168頁 (1988年)、バイオケミカル・アンド・バイオフィジカル・リサーチ・コミュニケーションズ (Biochem. Biophys. Res. Commun.), 第155巻、第167頁-第172頁 (1989年)、プロシーディング・オブ・ザ・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンス・オブ・ユースエー (Proc. Natl. Acad. Sci. USA),

第85巻、第9797頁-第9800頁（1989年）、ジャーナル・オブ・カルジオバスキュラー・ファーマコロジー（J. Cardiovasc. Pharmacol.）、第13巻、第S89頁-第S92頁（1989年）、日本高血圧学会誌（Japan. J. Hypertension）、第12巻、第76頁（1989年）及びニューロサイエンス・レターズ（Neuroscience Letters）、第102巻、第179頁-第184頁（1989年】。その他、消化管平滑筋及び子宮平滑筋をも収縮する作用を有する〔フェブス・レターズ（FEBS Letters）、第247巻、第337頁-第340頁（1989年）、ヨーロピアン・ジャーナル・オブ・ファーマコロジー（Eur. J. Pharmacol.）、第154巻、第227頁-第228頁（1988年）及びバイオケミカル・アンド・バイオフィジカル・リサーチ・コミュニケーションズ（Biochem. Biophys. Res. Commun.）、第159巻、第317頁-第323頁（1989年）参照】。

またエンドセリンは、ラット血管平滑筋細胞の増殖を促進することが見出され、動脈肥厚との関連性が示唆されている〔アテロスclerosis（Atherosclerosis）、第78巻、第225頁-第228頁（1989年）参照〕。更に、エンドセリンの受容体は末梢組織ばかりではなく中枢組織にも高濃度に存在することが知られており、脳内に投与したエンドセリンが動物行動の変化をもたらすことから、エンドセリンは神経機能の調節に対しても重要な役割を持っていると考えられている〔ニューロサイエンス・レターズ（Neuroscience Letters）、第97巻、第276頁-第279頁（1989年）参照〕。特に、エンドセリンは、痛覚のメディエーターの一種であることが示唆されている〔ライフ・サイエンズ（Life Sciences）、第49巻、第PL-61頁-第PL-65頁（1991年）〕。

また、ラットの冠状動脈内皮細胞をパルーンにて障害することにより動脈内膜の肥厚が観察されるが、エンドセリンはこの内膜肥厚を顕著に増大することが報告されている〔ジャーナル・オブ・カルジオバスキュラー・ファーマコロジー（J. Cardiovasc. Pharmacol.）、第22巻、第355頁～第359頁及び第371頁-第373頁（1993年）参照〕。この様に、エンドセリンは経皮血管拡張術後の再狭窄に関与している可能性が示唆されている。

近年、ヒト前立腺においてエンドセリンA及びB受容体が存在し、エンドセリンが強力な収縮作用を示すことが明らかになってきた〔ジャーナル・オ

ブ・ウロロジー (J. Urology)、第151巻、第763頁-第766頁 (1994年) 及びモレキュラー・ファーマコロジー (Molecular Pharmacol.)、第45巻、第306頁-第311頁 (1994年) 参照]。この事は、エンドセリンがヒト前立腺肥大の病態生理において重要な因子の一つとして関与している可能性を示唆している。

一方、エンドトキシンは内因性エンドセリン遊離を促す有力な候補物質の一つである。エンドトキシンを外因的に動物に投与した際、或は培養血管内皮細胞に添加した際に、血中或は培養上清中のエンドセリン濃度が顕著に上昇することが見出されており、エンドセリンがエンドトキシンを起因とする疾患に関与する重要なメディエーターのひとつであると考えられている [バイオケミカル・アンド・バイオフィジカル・リサーチ・コミュニケーションズ (Biochem. Biophys. Res. Commun.)、第161巻、第1220頁 (1989年) 及びアクタ・フィジオロジカ・スカンジナビカ (Acta Physiol. Scand.)、第137巻、第317頁 (1989年)]。

更に、シクロスボリンを培養腎細胞 (LLC-PK1細胞) に添加した際に、エンドセリンの分泌が著明に亢進されることが報告されている [ヨーロピアン・ジャーナル・オブ・ファーマコロジー (Eur. J. Pharmacol.)、第180巻、第191頁-第192頁 (1990年)]。また、シクロスボリンをラットに投与すると、糸球体濾過量の減少及び血压の上昇が観察され、この時、循環中のエンドセリン量は顕著な上昇を示していた。このシクロスボリン誘発の腎障害はエンドセリンの抗体を投与することにより抑制される [キドニー・インターナショナル (Kidney Int.)、第37巻、第1487頁-第1491頁 (1990年)]。このように、エンドセリンがシクロスボリン誘発のこれら疾患に重要な役割を果たしていることが示唆されている。

これらのエンドセリンによるさまざまな作用は、生体内に広く分布するエンドセリン受容体とエンドセリンとの結合により生じることが知られている [アメリカン・ジャーナル・オブ・フィジオロジー (Am. J. Physiol.)、第256巻、第R856頁-第R866頁 (1989年) 参照]。

エンドセリン受容体は今までの研究から少なくとも2種類のサブタイプが存在し、エンドセリンによる血管収縮作用もこれら2種のエンドセリン受容

体サブタイプを介して引き起こされることが知られている〔ジャーナル・オブ・カルジオバスキュラー・ファーマコロジー (J. Cardiovasc. Pharmacol.)、第17 (Suppl. 7) 卷、第S119頁-第S121頁 (1991年) 参照〕。これらエンドセリン受容体サブタイプの一方は、エンドセリンファミリーベプチドのET-3に比べET-1に選択性を有しているエンドセリン受容体 (ET<sub>A</sub>) であり、他方はET-1とET-3でほぼ同等の活性を有するエンドセリン受容体 (ET<sub>B</sub>) であり、これらそれぞれの受容体蛋白はそれぞれ異なることが示されている〔ネイチャー (Nature)、第348卷、第730頁-第735頁 (1990年) 参照〕。

また、これらエンドセリンファミリーベプチド間の選択性の異なる2種のエンドセリン受容体サブタイプの組織内分布は異なっており、ET<sub>A</sub>受容体は心血管系に多いのに対して、ET<sub>B</sub>受容体は脳、腎臓、肺、心臓、血管など広範囲の組織に分布していることが知られている。

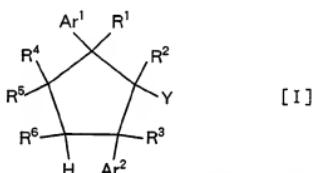
これらエンドセリン受容体へのエンドセリンの結合を特異的に阻害する物質は、上に述べたエンドセリンの種々の生理作用に拮抗し広範な分野で医薬品として有用であると考えられる。しかしながら、前述の如く、エンドセリンの作用は組織によって異なり、ET<sub>A</sub>受容体、ET<sub>B</sub>受容体のいずれか一方或いは両者を介して発現しているため、さらに、効果的にさまざまな疾患でのエンドセリンの作用に拮抗するためには、ET<sub>A</sub>、ET<sub>B</sub>両受容体のいずれか一方或いは両者に対して強力な拮抗活性を有する非ベプチド性化合物の発明が望まれている。

#### 発明の開示

エンドセリンは直接的又は間接的（種々の内因性物質の遊離を調節）に血管性及び非血管性の平滑筋を持続的に収縮或いは弛緩させる内在性の生理活性物質であり、その過剰生産や過剰分泌は高血圧症、肺高血圧症、レイノール病、気管支喘息、胃潰瘍、糖尿病、動脈硬化症、急性腎不全、心筋梗塞、狭心症、脳血管痙攣及び脳梗塞の病因のひとつであると考えられる。また、再狭窄、前立腺肥大症、エンドトキシンショック或はエンドトキシン起因の多臓器不全、播種性血管内凝固等の疾患及びシクロスボリン誘発の腎障害や高血圧に対してエンドセリンが重要なメディエーターとして働いていることが示唆されている。エンドセリンの受容体としては、ET<sub>A</sub>受容体及びET<sub>B</sub>受容

体が知られており、ET<sub>A</sub>受容体拮抗物質とともに、ET<sub>B</sub>受容体拮抗物質は、医薬として有用である。本分野においては、既にエンドセリン受容体に対する拮抗作用を有するいくつかの非ペプチド性化合物が開示されているが（例えば、EP 0526708 A1, WO 9308799 A1）、本発明は、これらとは異なる新規構造を有し、ET<sub>A</sub>受容体、ET<sub>B</sub>受容体の少なくともいずれか一方に対して強く拮抗活性を有する非ペプチド性化合物の発明により、上記の種々の病態に對して從来ない新規な治療法を提供しようとするものである。

本発明者らは、前記の課題を解決するために、種々の誘導体を合成し、そのエンドセリン拮抗活性を調べた結果、一般式



〔式中、 $\text{Ar}^1$  及び  $\text{Ar}^2$  は、それぞれ独立して、芳香環上の任意の水素原子が、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、カルボキシ基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$  アルコキシカルボニル基、モノ若しくはジ  $\text{C}_1\text{-C}_6$  アルキルアミノカルボニル基、カルバモイル基、テトラゾール-5-イル基、メチレンジオキシ基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$  アルコキシ基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$  アルケニルオキシ基、モノ若しくはジ  $\text{C}_1\text{-C}_6$  アルキルアミノ基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$  アルキル基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$  アルケニル基及び  $\text{C}_2\text{-C}_6$  アルキニル基（但し、該  $\text{C}_1\text{-C}_6$  アルコキシ基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$  アルケニルオキシ基、モノ若しくはジ  $\text{C}_1\text{-C}_6$  アルキルアミノ基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$  アルキル基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$  アルケニル基及び  $\text{C}_2\text{-C}_6$  アルキニル基は、フェニル基、ビリジル基、イミダゾリル基、水酸基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$  アルコキシ基、アミノ基、モノ若しくはジ  $\text{C}_1\text{-C}_6$  アルキルアミノ基、ヒドロキシ  $\text{C}_1\text{-C}_6$  アルキルカルボニル基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$  アシロキシ  $\text{C}_1\text{-C}_6$  アルキルカルボニル基、カルボキシ  $\text{C}_1\text{-C}_6$  アルコキシカルボニル基、カルボキシ  $\text{C}_1\text{-C}_6$  アルコキシカルボニル  $\text{C}_1\text{-C}_6$  アルコキシカルボニル基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$  アルコキシカルボニル基、モノ若しくはジ  $\text{C}_1\text{-C}_6$  アルキルアミノカルボニル基、カルバモイル基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$  アルキルスルホニルアミノカルボニル基、テトラゾール-5-イルアミノカルボニル基、カルボキシ

基、テトラゾール-5-イル基、2-オキソ-3H-1, 2, 3, 5-オキサチアジアゾール-4-イル基及び5-オキソ-4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル基からなる群より選ばれる1～3個の置換基で置換されていてもよい（但し、該置換基として水酸基及びカルボキシル基が選択された場合、両者は合してラクトン環を形成してもよい）からなる群より選ばれる1～4個の置換基により置換されていてもよい、フェニル基、チエニル基、ビリジル基、インドリル基、ベンゾフラニル基又はジヒドロベンゾフラニル基を示し；R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は、それぞれ独立して、水素原子又はC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基を示すか、或いはR<sup>1</sup>とR<sup>2</sup>又はR<sup>2</sup>とR<sup>3</sup>が合して単結合を示し；R<sup>4</sup>は、水素原子、水酸基又はC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ基、又はC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ基で置換されていてもよい、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルケニル基若しくはC<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキニル基を示すか、或いはR<sup>5</sup>と合してC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ基で置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキリデン基又はオキソ基を示し；R<sup>6</sup>は水素原子又はC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基を示すか、或いはR<sup>4</sup>と合してC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ基で置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキリデン基又はオキソ基を示すか、又はR<sup>6</sup>と合して単結合を示し；R<sup>6</sup>は水素原子又はC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基を示すか、或いはR<sup>5</sup>と合して単結合を示し；Yは式：-CO-R<sup>7</sup>（式中、R<sup>7</sup>は水酸基、アミノ基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ基、モノ若しくはジC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルアミノ基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルスルホニルアミノ基、又はアリール環上の任意の水素原子がC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基で置換されていてもよい、アリールスルホニルアミノ基若しくはアリールC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルスルホニルアミノ基を示す）で表される基、SO<sub>3</sub>H、PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>、テトラゾール-5-イル基、2-オキソ-3H-1, 2, 3, 5-オキサチアジアゾール-4-イル基又は5-オキソ-4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル基を示す]で表されるシクロペタン誘導体又はその製薬上許容される塩がET<sub>A</sub>受容体、ET<sub>B</sub>受容体の少なくともいずれか一方に対して強い拮抗活性を有することを見出し、本発明を完成した。

次に、この明細書に記載されている各種略号の意味を以下に示す。

略号	略号の意味
Et	エチル
Me	メチル
nPr	n-プロピル

	<sup>i</sup> Pr	イソプロピル
	<sup>n</sup> Bu	n-ブチル
	<sup>t</sup> Bu	tert-ブチル
	Ph	フェニル
5	Bzl	ベンジル
	c-Pent	シクロペンチル
	CDI	1, 1'-カルボニルジイミダゾール
	DCC	N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド
	DMAP	4-(ジメチルアミノ) ピリジン
10	DMF	N, N-ジメチルホルムアミド
	DMSO	ジメチルスルホキシド
	HMPA	ヘキサメチルホスホリックトリアミド
	NMP	N-メチルピロリドン
	NMM	N-メチルモルホリン
15	EDCI • HCl	1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩
	HOBT • H <sub>2</sub> O	1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール 一水和物
	HOSu	N-ヒドロキシスクシンイミド
20	TEA	トリエチルアミン
	TFA	トリフルオロ酢酸
	THF	テトラヒドロフラン
	TsOH	p-トルエンスルホン酸
	Ts	p-トルエンスルホニル
25	Z	ベンジルオキシカルボニル
	MOPS	3-モルホリノプロパンスルホン酸
	HEPES	2-[4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジニル] エタンスルホン酸
	Tris	トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン
30	PMSF	フェニルメタンスルホニル フルオライド

次に、この明細書において用いられる各種用語の定義を説明する。

本明細書において、ハロゲン原子とは、フッ素、塩素、臭素及びヨウ素を意味する。

5       $C_1-C_6$  アルコキシカルボニル基とは、炭素数1~6個の直鎖状又は分岐状のアルコキシ基を有するアルコキシカルボニル基を意味し、例えばメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、ブチルオキシカルボニル基、イソブチルオキシカルボニル基、tert-ブチルオキシカルボニル基、ベンチルオキシカルボニル基、イソベンチルオキシカルボニル基、ヘキシルオキシカルボニル基等を挙げることができる。  
10

モノ若しくはジ $C_1-C_6$  アルキルアミノカルボニル基とは、炭素数1~6個の直鎖状又は分岐状のアルキル基をN上に1又は2個有するアルキルアミノカルボニル基を意味し、例えばメチルアミノカルボニル基、エチルアミノカルボニル基、プロピルアミノカルボニル基、イソプロピルアミノカルボニル基、ブチルアミノカルボニル基、イソブチルアミノカルボニル基、tert-ブチルアミノカルボニル基、ベンチルアミノカルボニル基、イソベンチルアミノカルボニル基、ヘキシルアミノカルボニル基、ジメチルアミノカルボニル基、エチルメチルアミノカルボニル基、ジエチルアミノカルボニル基、イソプロピルメチルアミノカルボニル基、ジプロピルアミノカルボニル基、エチルイソプロピルアミノカルボニル基、ジイソプロピルアミノカルボニル基、ジブチルアミノカルボニル基、ジイソブチルアミノカルボニル基、ジtert-ブチルアミノカルボニル基、ジベンチルアミノカルボニル基、エチルベンチルアミノカルボニル基、ジイソベンチルアミノカルボニル基、エチルヘキシルアミノカルボニル基等を挙げることができる。  
25

$C_1-C_6$  アルコキシ基とは、炭素数が1~6個の直鎖状又は分岐状のアルコキシ基を意味し、具体的には、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基、ベンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基等が挙げられる。

30       $C_2-C_6$  アルケニルオキシ基とは、炭素数2~6個の直鎖状又は分岐状のアルケニル基を有するアルケニルオキシ基を意味し、例えばビニルオキシ基、ア

リルオキシ基、1-プロペニルオキシ基、イソプロペニルオキシ基、2-ブテニルオキシ基、3-ブテニルオキシ基、2-ペンテニルオキシ基、3-メチル-3-ブテニルオキシ基、2-ヘキセニルオキシ基等を挙げることができる。

モノ若しくはジC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルアミノ基とは、炭素数1~6個の直鎖状又は  
5 分岐状のアルキル基をN上に1又は2個有するアルキルアミノ基を意味し、例  
えばメチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、イソプロピルア  
ミノ基、ブチルアミノ基、イソブチルアミノ基、tert-ブチルアミノ基、ベン  
チルアミノ基、イソペンチルアミノ基、ヘキシルアミノ基、ジメチルアミノ  
基、エチルメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジプロピルアミノ基、プロ  
10 ピルメチルアミノ基、エチルプロピルアミノ基、ジイソプロピルアミノ基、ジ  
イソブチルアミノ基、エチルイソブチルアミノ基、ジtert-ブチルアミノ基、  
ジベンチルアミノ基、ジイソベンチルアミノ基、イソベンチルメチルアミノ  
基、ジヘキシルアミノ基等を挙げることができる。

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基とは、炭素数が1~6個の直鎖状又は分岐状のアルキル基  
15 を意味し、具体的には、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、  
ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ベンチル基、イソ  
ベンチル基、ネオベンチル基、tert-ベンチル基、1-メチルブチル基、2-メチ  
ルブチル基、1, 2-ジメチルプロピル基、1-エチルプロピル基、ヘキシル基、  
イソヘキシル基、1-メチルベンチル基、2-メチルベンチル基、3-メチルベン  
20 チル基、1, 1-ジメチルブチル基、1, 2-ジメチルブチル基、2, 2-ジメチルブ  
チル基、1-エチルブチル基、1, 1, 2-トリメチルプロピル基、1, 2, 2-トリメ  
チルプロピル基、1-エチル-2-メチルプロピル基、1-エチル-1-メチルプロピ  
ル基等が挙げられる。

C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルケニル基とは、炭素数が2~6個の直鎖状又は分岐状のアルケニ  
25 ル基を意味し、具体的には、ビニル基、アリル基、1-プロペニル基、イソプロ  
ペニル基、3-ブテニル基、2-ブテニル基、1-ブテニル基、1-メチル-2-ブ  
ロペニル基、1-メチル-1-プロペニル基、1-エチル-1-エテニル基、2-メチ  
ル-2-ブロペニル基、2-メチル-1-ブロペニル基、4-ペンテニル基等が挙げら  
れる。

30 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキニル基とは、炭素数が2~6個の直鎖状又は分岐状のアルキニ

ル基を意味し、具体的には、エチニル基、1-プロピニル基、2-プロピニル基、1-ブチニル基、2-ブチニル基、3-ブチニル基、1-メチル-2-プロピニル基、1-ペンチニル基等が挙げられる。

ヒドロキシC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルカルボニル基とは、炭素数2~7個の直鎖状又は分枝状のヒドロキシアルキルカルボニル基を意味し、例えばヒドロキシメチルカルボニル基、1-ヒドロキシエチルカルボニル基、1-ヒドロキシプロピルカルボニル基、1-ヒドロキシブチルカルボニル基、1-ヒドロキシペンチルカルボニル基、1-ヒドロキシヘキシルカルボニル基、2-ヒドロキシエチルカルボニル基、3-ヒドロキシプロピルカルボニル基、2-ヒドロキシブチルカルボニル基、4-ヒドロキシペンチルカルボニル基、3-ヒドロキシヘキシルカルボニル基、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルカルボニル基等が挙げられる。

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アシロキシC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルカルボニル基とは、脂肪族又は芳香族のアシロキシ基を有するC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アシロキシC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルカルボニル基を意味し、例えばアセチルオキシメチルカルボニル基、1-アセチルオキシエチルカルボニル基、2-アセチルオキシエチルカルボニル基、1-アセチルオキシプロピルカルボニル基、1-アセチルオキシブチルカルボニル基、1-アセチルオキシペニチルカルボニル基、1-アセチルオキシヘキシルカルボニル基、2-アセチルオキシプロピルカルボニル基、プロピオニルオキシメチルカルボニル基、1-プロピオニルオキシエチルカルボニル基、ブチリルオキシメチルカルボニル基、ペンタノイルオキシメチルカルボニル基、ヘキサノイルオキシメチルカルボニル基、ベンゾイルオキシメチルカルボニル基、1-ベンゾイルオキシエチルカルボニル基、2-ベンゾイルオキシエチルカルボニル基、チエニルカルボニルオキシメチルカルボニル基、フロイルオキシメチルカルボニル基、ビリジルカルボニルオキシメチルカルボニル基、イミダゾリルカルボニルオキシメチルカルボニル基等が挙げられる。

カルボキンC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシカルボニル基とは、炭素数3~10個の直鎖状又は分枝状のカルボキシC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシカルボニル基を意味し、例えばカルボキシメトキシカルボニル基、1-カルボキシエトキシカルボニル基、1-カルボキシプロポキシカルボニル基、1-カルボキシブトキシカルボニル基、2-カルボキシエトキシカルボニル基、2-カルボキシブトキシカルボニル基、2-

カルボキシペントキシカルボニル基、3-カルボキシプロポキシカルボニル基、3-カルボキシブロキシカルボニル基、4-カルボキシペントキシカルボニル基、3-カルボキシヘキシルオキシカルボニル基、2-カルボキシ-2-メチルプロピルオキシカルボニル基等が挙げられる。

5 カルボキシC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシカルボニルC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシカルボニル基とは、炭素数5～16個の直鎖状又は分枝状のカルボキシC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシカルボニルC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシカルボニル基を意味し、例えばカルボキシメトキシカルボニルメトキシカルボニル基、1-カルボキシエトキシカルボニルメトキシカルボニル基、1-カルボキシプロポキシカルボニルメトキシカルボニル基、1-カルボキシブロキシカルボニルメトキシカルボニル基、2-カルボキシエトキシカルボニル基、2-カルボキシブロキシカルボニルエトキシカルボニル基、2-カルボキシペントキシカルボニルエトキシカルボニル基、3-カルボキシプロポキシカルボニルエトキシカルボニル基、3-カルボキシブロキシカルボニルエトキシカルボニル基、4-カルボキシペントキシカルボニルエトキシカルボニルエトキシカルボニル基、3-カルボキシヘキシルオキシカルボニルメトキシカルボニル基、2-カルボキシ-2-メチルプロピルオキシカルボニルメトキシカルボニル基等が挙げられる。

20 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルスルホニルアミノカルボニル基とは、炭素数1～6個の直鎖状又は分歧状のアルキル基を有するアルキルスルホニルアミノカルボニル基を意味し、例えばメチルスルホニルアミノカルボニル基、エチルスルホニルアミノカルボニル基、プロピルスルホニルアミノカルボニル基、イソプロピルスルホニルアミノカルボニル基、ブチルスルホニルアミノカルボニル基、イソブチルスルホニルアミノカルボニル基、tert-ブチルスルホニルアミノカルボニル基、ベンチルスルホニルアミノカルボニル基、イソベンチルスルホニルアミノカルボニル基、ヘキシルスルホニルアミノカルボニル基等を挙げることができる。

25 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキリデン基とは、炭素数が1～6個の直鎖又は分枝状のアルキリデン基を意味し、具体的には、メチレン基、エチリデン基、プロピリデン基、イソプロピリデン基、ブチリデン基、2-メチルプロピリデン基、1-メチルプロピリデン基、ベンチリデン基等が挙げられる。

5      C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキルスルホニルアミノ基とは、炭素数1~6個の直鎖状又は分岐  
状のアルキル基を有するアルキルスルホニルアミノ基を意味し、例えばメチ  
ルスルホニルアミノ基、エチルスルホニルアミノ基、プロピルスルホニルア  
ミノ基、イソブロピルスルホニルアミノ基、ブチルスルホニルアミノ基、イ  
ソブチルスルホニルアミノ基、tert-ブチルスルホニルアミノ基、ベンチルス  
ルホニルアミノ基、イソベンチルスルホニルアミノ基、ヘキシルスルホニルア  
ミノ基等を挙げることができる。

10     アリールスルホニルアミノ基とは、炭素数6~14個の環状炭化水素系、又  
は酸素原子、窒素原子及び硫黄原子からなる群より選ばれる1~4個のヘテロ  
原子を含む複素環系の芳香環基を有するアリールスルホニルアミノ基を意味  
し、例えば、フェニルスルホニルアミノ基、ナフチルスルホニルアミノ基、チ  
エニルスルホニルアミノ基、ビリジルスルホニルアミノ基、フリルスルホニ  
ルアミノ基等を挙げることができる。

15     アリールC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキルスルホニルアミノ基とは、上記で定義したC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>ア  
ルキルスルホニルアミノ基のアルキル上に炭素数6~14個の環状炭化水素系、  
又は酸素原子、窒素原子及び硫黄原子からなる群より選ばれる1~4個のヘテ  
ロ原子を含む複素環系の芳香環基を有するアリールアルキルスルホニルアミ  
ノ基を意味し、例えばベンジルスルホニルアミノ基、フェニルエチルスルホ  
ニルアミノ基、フェニルプロピルスルホニルアミノ基、1-メチル-2-フェニル  
エチルスルホニルアミノ基、フェニルブチルスルホニルアミノ基、フェニル  
ベンチルスルホニルアミノ基、フェニルヘキシルスルホニルアミノ基、ナフ  
チルメチルスルホニルアミノ基、ナフチルエチルスルホニルアミノ基、ナフ  
チルプロピルスルホニルアミノ基、チエニルメチルスルホニルアミノ基、ビ  
リジルメチルスルホニルアミノ基、フリルメチルスルホニルアミノ基、チエ  
ニルエチルスルホニルアミノ基、ビリジルエチルスルホニルアミノ基、フリ  
ルエチルスルホニルアミノ基、チエニルプロピルスルホニルアミノ基、ビリ  
ジルブチルスルホニルアミノ基、フリルベンチルスルホニルアミノ基、チエ  
ニルヘキシルスルホニルアミノ基等を挙げることができる。

20     次に、一般式 [I] において用いられている符号の意味を具体例を挙げて説  
明することにより本発明を更に詳細に説明する。

Ar<sup>1</sup>及びAr<sup>2</sup>は、それぞれ独立して、芳香環上の任意の水素原子が、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、カルボキシ基、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルコキシカルボニル基、モノ若しくはジC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキルアミノカルボニル基、カルバモイル基、テトラゾール-5-イル基、メチレンジオキシ基、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルコキシ基、C<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>アルケニルオキシ基、モノ若しくはジC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキルアミノ基、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル基、C<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>アルケニル基及びC<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>アルキニル基（但し、該C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルコキシ基、C<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>アルケニルオキシ基、モノ若しくはジC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキルアミノ基、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル基、C<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>アルケニル基及びC<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>アルキニル基は、フェニル基、ビリジル基、イミダゾリル基、水酸基、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルコキシ基、アミノ基、モノ若しくはジC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキルアミノ基、ヒドロキシC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキルカルボニル基、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アシロキシC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキルカルボニル基、カルボキシC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルコキシカルボニル基、カルボキシC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルコキシカルボニル基、モノ若しくはジC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキルアミノカルボニル基、カルバモイル基、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキルスルホニルアミノカルボニル基、テトラゾール-5-イルアミノカルボニル基、カルボキシ基、テトラゾール-5-イル基、2-オキソ-3H-1, 2, 3, 5-オキサチアジアゾール-4-イル基及び5-オキソ-4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル基からなる群より選ばれる1~3個の置換基で置換されていてもよい（但し、該置換基として水酸基及びカルボキシル基が選択された場合、両者は合してラクトン環を形成していてもよい）からなる群より選ばれる1~4個の置換基により置換されていてもよい、フェニル基、チエニル基、ビリジル基、インドリル基、ベンゾフラニル基又はジヒドロベンゾフラニル基を示す。

ここに、ハロゲン原子とは、フッ素、塩素、臭素及びヨウ素を意味する。C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルコキシカルボニル基とは、炭素数1~6個の直鎖状又は分岐状のアルコキシ基を有するアルコキシカルボニル基を意味し、例えばメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、ブチルオキシカルボニル基、イソブチルオキシカルボニル基、tert-ブチルオキシカルボニル基、ベンチルオキシカルボニル基、イソペンチルオキシカルボニル基、ヘキシルオキシカルボニル基等を挙げることができます。

モノ若しくはジC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルアミノカルボニル基とは、炭素数1～6個の直鎖状又は分岐状のアルキル基をN上に1又は2個有するアルキルアミノカルボニル基を意味し、例えばメチルアミノカルボニル基、エチルアミノカルボニル基、プロピルアミノカルボニル基、イソプロピルアミノカルボニル基、  
5 プチルアミノカルボニル基、イソブチルアミノカルボニル基、tert-ブチルアミノカルボニル基、ベンチルアミノカルボニル基、イソベンチルアミノカルボニル基、ヘキシルアミノカルボニル基、ジメチルアミノカルボニル基、エチルメチルアミノカルボニル基、ジエチルアミノカルボニル基、イソプロピルメチルアミノカルボニル基、ジプロピルアミノカルボニル基、エチルイソ  
10 ブロピルアミノカルボニル基、ジイソブロピルアミノカルボニル基、ジブチルアミノカルボニル基、ジイソブチルアミノカルボニル基、ジtert-ブチルアミノカルボニル基、ジベンチルアミノカルボニル基、エチルベンチルアミノカルボニル基、ジイソベンチルアミノカルボニル基、エチルヘキシルアミノカルボニル基等を挙げることができる。

15 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ基とは、炭素数が1～6個の直鎖状又は分岐状のアルコキシ基を意味し、具体的には、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基、ベンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基等が挙げられる。

20 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルケニルオキシ基とは、炭素数2～6個の直鎖状又は分岐状のアルケニル基を有するアルケニルオキシ基を意味し、例えばビニルオキシ基、アリルオキシ基、1-ブロペニルオキシ基、イソブロペニルオキシ基、2-ブテニルオキシ基、3-ブテニルオキシ基、2-ペンテニルオキシ基、3-メチル-3-ブテニルオキシ基、2-ヘキセニルオキシ基等を挙げることができる。

25 モノ若しくはジC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルアミノ基とは、炭素数1～6個の直鎖状又は分岐状のアルキル基をN上に1又は2個有するアルキルアミノ基を意味し、例えばメチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、ブチルアミノ基、イソブチルアミノ基、tert-ブチルアミノ基、ベンチルアミノ基、イソベンチルアミノ基、ヘキシルアミノ基、ジメチルアミノ基、エチルメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジプロピルアミノ基、プロ  
30 ピルメチルアミノ基、エチルブロピルアミノ基、ジイソブロピルアミノ基、ジ

イソブチルアミノ基、エチルイソブチルアミノ基、ジtert-ブチルアミノ基、ジベンチルアミノ基、ジイソベンチルアミノ基、イソベンチルメチルアミノ基、ジヘキシルアミノ基等を挙げることができる。

C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>アルキル基とは、炭素数が1~6個の直鎖状又は分岐状のアルキル基を意味し、具体的には、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ベンチル基、イソベンチル基、ネオベンチル基、tert-ベンチル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、1, 2-ジメチルプロピル基、1-エチルプロピル基、ヘキシル基、イソヘキシル基、1-メチルベンチル基、2-メチルベンチル基、3-メチルベンチル基、1, 1-ジメチルブチル基、1, 2-ジメチルブチル基、2, 2-ジメチルブチル基、1-エチルブチル基、1, 1, 2-トリメチルプロピル基、1, 2, 2-トリメチルプロピル基、1-エチル-2-メチルプロピル基、1-エチル-1-メチルプロピル基等が挙げられる。

C<sub>2</sub>–C<sub>6</sub>アルケニル基とは、炭素数が2~6個の直鎖状又は分岐状のアルケニル基を意味し、具体的には、ビニル基、アリル基、1-プロペニル基、イソプロペニル基、3-ブテニル基、2-ブテニル基、1-ブテニル基、1-メチル-2-プロペニル基、1-メチル-1-プロペニル基、1-エチル-1-エテニル基、2-メチル-2-プロペニル基、2-メチル-1-プロペニル基、4-ペンテニル基等が挙げられる。

C<sub>2</sub>–C<sub>6</sub>アルキニル基とは、炭素数が2~6個の直鎖状又は分岐状のアルキニル基を意味し、具体的には、エチニル基、1-プロピニル基、2-プロピニル基、1-ブチニル基、2-ブチニル基、3-ブチニル基、1-メチル-2-プロピニル基、1-ペンチニル基等が挙げられる。

ヒドロキシC<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>アルキルカルボニル基とは、炭素数2~7個の直鎖状又は分枝状のヒドロキシアルキルカルボニル基を意味し、例えばヒドロキシメチルカルボニル基、1-ヒドロキシエチルカルボニル基、1-ヒドロキシプロピルカルボニル基、1-ヒドロキシブチルカルボニル基、1-ヒドロキシベンチルカルボニル基、1-ヒドロキシヘキシルカルボニル基、2-ヒドロキシエチルカルボニル基、3-ヒドロキシプロピルカルボニル基、2-ヒドロキシブチルカルボニル基、4-ヒドロキシペンチルカルボニル基、3-ヒドロキシヘキシルカルボ

ニル基、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルカルボニル基等が挙げられる。

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アシロキシC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルカルボニル基とは、脂肪族又は芳香族のアシロキシ基を有するC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アシロキシC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルカルボニル基を意味し、例えばアセチルオキシメチルカルボニル基、1-アセチルオキシエチルカルボニル基、2-アセチルオキシエチルカルボニル基、1-アセチルオキシプロピルカルボニル基、1-アセチルオキシブチルカルボニル基、1-アセチルオキシペニチルカルボニル基、1-アセチルオキシヘキシリカルボニル基、2-アセチルオキシプロピルカルボニル基、プロピオニルオキシメチルカルボニル基、1-プロピオニルオキシエチルカルボニル基、ブチリルオキシメチルカルボニル基、ベンタノイルオキシメチルカルボニル基、ヘキサノイルオキシメチルカルボニル基、ベンゾイルオキシメチルカルボニル基、1-ベンゾイルオキシエチルカルボニル基、2-ベンゾイルオキシエチルカルボニル基、チエニルカルボニルオキシメチルカルボニル基、フルフリルオキシメチルカルボニル基、ピリジルカルボニルオキシメチルカルボニル基、イミダゾリルカルボニルオキシメチルカルボニル基等が挙げられる。

カルボキシC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシカルボニル基とは、炭素数3~10個の直鎖状又は分枝状のカルボキシC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシカルボニル基を意味し、例えばカルボキシメトキシカルボニル基、1-カルボキシエトキシカルボニル基、1-カルボキシプロポキシカルボニル基、1-カルボキシブトキシカルボニル基、2-カルボキシエトキシカルボニル基、2-カルボキシブトキシカルボニル基、2-カルボキシペントキシカルボニル基、3-カルボキシプロポキシカルボニル基、3-カルボキシブトキシカルボニル基、4-カルボキシペントキシカルボニル基、3-カルボキシヘキシリオキシカルボニル基、2-カルボキシ-2-メチルプロピルオキシカルボニル基等が挙げられる。

カルボキシC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシカルボニルC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシカルボニル基とは、炭素数5~16個の直鎖状又は分枝状のカルボキシC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシカルボニルC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシカルボニル基を意味し、例えばカルボキシメトキシカルボニルメトキシカルボニル基、1-カルボキシエトキシカルボニルメトキシカルボニル基、1-カルボキシプロポキシカルボニルメトキシカルボニル基、1-カルボキシブトキシカルボニルメトキシカルボニル基、2-カルボキシエト

5 キシカルボニルメトキシカルボニル基、2-カルボキシブトキシカルボニルエ  
トキシカルボニル基、2-カルボキシペントキシカルボニルエトキシカルボニ  
ル基、3-カルボキシプロポキシカルボニルエトキシカルボニル基、3-カルボ  
キシブトキシカルボニルエトキシカルボニル基、4-カルボキシペントキシカ  
ルボニルエトキシカルボニル基、3-カルボキシヘキシルオキシカルボニルエ  
トキシカルボニル基、2-カルボキシ-2-メチルプロピルオキシカルボニルエ  
トキシカルボニル基等が挙げられる。

10 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルスルホニルアミノカルボニル基とは、炭素数1~6個の直鎖  
状又は分歧状のアルキル基を有するアルキルスルホニルアミノカルボニル基  
を意味し、例えばメチルスルホニルアミノカルボニル基、エチルスルホニル  
アミノカルボニル基、プロピルスルホニルアミノカルボニル基、イソプロピ  
ルスルホニルアミノカルボニル基、ブチルスルホニルアミノカルボニル基、  
イソブチルスルホニルアミノカルボニル基、tert-ブチルスルホニルアミノカ  
ルボニル基、ペンチルスルホニルアミノカルボニル基、イソペンチルスルホ  
ニルアミノカルボニル基、ヘキシルスルホニルアミノカルボニル基等を挙げ  
15 ることができる。

これらのうち、更に好ましいAr<sup>1</sup>及びAr<sup>2</sup>は、それぞれ独立して、芳香環上の  
20 任意の水素原子が、ハログン原子、水酸基、アミノ基、メチレンジオキシ基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルケニルオキシ基、モノ若しくはジC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキ  
ニルアミノ基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルケニル基及びC<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキ  
ニル基（但し、該C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルケニルオキシ基、モノ若し  
くはジC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルアミノ基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルケニル基及び  
C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキニル基は、フェニル基、ピリジル基、イミダゾリル基、水酸基、  
C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ基、アミノ基、モノ若しくはジC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルアミノ基、ヒ  
ドロキシC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルカルボニル基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アシロキシC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルカ  
ルボニル基、カルボキシC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシカルボニル基、カルボキシC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ア  
ルコキシカルボニルC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシカルボニル基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシカルボ  
ニル基、モノ若しくはジC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルアミノカルボニル基、カルバモイル  
基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルスルホニルアミノカルボニル基、テトラゾール-5-イルア  
30 ミノカルボニル基、カルボキシ基、テトラゾール-5-イル基、2-オキソ-3H-

1, 2, 3, 5-オキサチアジアゾール-4-イル基及び5-オキソ-4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル基からなる群より選ばれる1~3個の置換基で置換されていてもよい（但し、該置換基として水酸基及びカルボキシル基が選択された場合、両者は合してラクトン環を形成していてもよい）からなる群より選ばれる1~4個の置換基により置換されていてもよい、フェニル基、チエニル基又はジヒドロベンゾフラニル基である。

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>において、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基の具体例としては、メチル基、エチル基、プロピル基等が挙げられる。

R<sup>4</sup>において、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ基で置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基の具体例としては、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ヘキシル基、イソヘキシル基、メトキシメチル基、メトキシエチル基、メトキシプロピル基、メトキシブチル基、エトキシメチル基、エトキシプロピル基、エトキシブチル基、プロポキシメチル基、プロポキシエチル基、プロポキシプロピル基等が挙げられる。C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ基で置換されていてもよいC<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルケニル基の具体例としては、エテニル基、プロペニル基、ブテニル基、メトキシエテニル基、メトキシプロペニル基、メトキシブテニル基、エトキシエテニル基、エトキシプロペニル基、エトキシブテニル基、プロポキシエテニル基、プロポキシプロペニル基等が挙げられる。C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ基で置換されていてもよいアルキニル基の具体例としては、エチニル基、プロビニル基、ブチニル基、メトキシエチニル基、メトキシプロビニル基、メトキシブチニル基等が挙げられる。C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ基の具体例としては、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、ベンチルオキシ基、イソペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基、ヘプチルオキシ基、オクチルオキシ基等が挙げられる。R<sup>4</sup>と合してC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ基で置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキリデン基の具体例としては、メチレン基、エチリデン基、プロピリデン基、イソプロピリデン基、ブチリデン基、イソブチリデン基、ベンチリデン基、イソペンチリデン基、ヘキシリデン基、イソヘキシリデン基、メトキシプロピリデン基、エトキシプロピリデン基、プロポキシプロピリデン基、メトキシブチリデン基、エトキシブチリデン基等

が挙げられる。

R<sup>5</sup>において、C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>アルキル基の具体例としては、メチル基、エチル基等が挙げられる。

R<sup>6</sup>において、C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>アルキル基の具体例としては、メチル基、エチル基等が挙げられる。  
5

また、Yは式:-CO-R<sup>7</sup> (式中、R<sup>7</sup>は水酸基、アミノ基、C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>アルコキシ基、モノ若しくはジC<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>アルキルアミノ基、C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>アルキルスルホニルアミノ基、又はアリール環上の任意の水素原子がC<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>アルキル基で置換されていてもよい、アリールスルホニルアミノ基若しくはアリールC<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>アルキルスルホニルアミノ基を示す)で表される基、SO<sub>3</sub>H、PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>、テトラゾール-5-イル基、2-オキソ-3H-1, 2, 3, 5-オキサチアジアゾール-4-イル基又は5-オキソ-4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル基を示す。  
10

ここに、C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>アルコキシ基とは、炭素数が1~6個の直鎖状又は分岐状のアルコキシ基を意味し、具体的には、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基、ペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基等が挙げられる。  
15

モノ若しくはジC<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>アルキルアミノ基とは、炭素数1~6個の直鎖状又は分岐状のアルキル基をN上に1又は2個有するアルキルアミノ基を意味し、例えばメチルアミノ基、エチルアミノ基、プロビルアミノ基、イソプロビルアミノ基、ブチルアミノ基、イソブチルアミノ基、tert-ブチルアミノ基、ペンチルアミノ基、イソペンチルアミノ基、ヘキシルアミノ基、ジメチルアミノ基、エチルメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジプロビルアミノ基、プロビルメチルアミノ基、エチルプロビルアミノ基、ジイソプロピアミノ基、ジイソブチルアミノ基、エチルイソブチルアミノ基、ジtert-ブチルアミノ基、ジペンチルアミノ基、ジイソペンチルアミノ基、イソペンチルメチルアミノ基、ジヘキシルアミノ基等を挙げることができる。  
20

C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>アルキルスルホニルアミノ基とは、炭素数1~6個の直鎖状又は分岐状のアルキル基を有するアルキルスルホニルアミノ基を意味し、例えばメチルスルホニルアミノ基、エチルスルホニルアミノ基、プロビルスルホニルアミノ基、イソプロビルスルホニルアミノ基、ブチルスルホニルアミノ基、イ  
25

ソブチルスルホニルアミノ基、tert-ブチルスルホニルアミノ基、ベンチルスルホニルアミノ基、イソペンチルスルホニルアミノ基、ヘキシルスルホニルアミノ基等を挙げることができる。

アリール環上の任意の水素原子がC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基で置換されていてもよい、アリールスルホニルアミノ基とは、アリール環上の任意の水素原子がC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基で置換されていてもよい、炭素数6～14個の環状炭化水素系、又は酸素原子、窒素原子及び硫黄原子からなる群より選ばれる1～4個のヘテロ原子を含む複素環系の芳香環基を有するアリールスルホニルアミノ基を意味し、例えば、フェニルスルホニルアミノ基、ナフチルスルホニルアミノ基、チエニルスルホニルアミノ基、ピリジルスルホニルアミノ基、フリルスルホニルアミノ基等、又はそれらの芳香環上にC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基を有する置換基を挙げることができる。

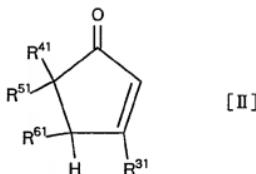
アリール環上の任意の水素原子がC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基で置換されていてもよい、アリールC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルスルホニルアミノ基とは、上記で定義したC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルスルホニルアミノ基のアルキル上に炭素数6～14個の環状炭化水素系、又は酸素原子、窒素原子及び硫黄原子からなる群より選ばれる1～4個のヘテロ原子を含む複素環系の芳香環基を有するアリールアルキルスルホニルアミノ基を意味し、例えばベンジルスルホニルアミノ基、フェニルエチルスルホニルアミノ基、フェニルプロピルスルホニルアミノ基、1-メチル-2-フェニルエチルスルホニルアミノ基、フェニルブチルスルホニルアミノ基、フェニルベンチルスルホニルアミノ基、フェニルヘキシルスルホニルアミノ基、ナフチルメチルスルホニルアミノ基、ナフチルエチルスルホニルアミノ基、ナフチルプロピルスルホニルアミノ基、チエニルメチルスルホニルアミノ基、ピリジルメチルスルホニルアミノ基、フリルメチルスルホニルアミノ基、チエニルエチルスルホニルアミノ基、ピリジルエチルスルホニルアミノ基、フリルエチルスルホニルアミノ基、チエニルプロピルスルホニルアミノ基、ピリジルブチルスルホニルアミノ基、フリルベンチルスルホニルアミノ基、チエニルヘキシルスルホニルアミノ基等、又はそれらの芳香環上にC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基を有する置換基を挙げることができる。

次に、本発明の一般式 [I] で表される新規シクロペンタン誘導体は、以下

に述べる方法により製造することができる。

1) 一般式

5



[式中、R<sup>41</sup>は水素原子、水酸基又はC<sub>1</sub>－C<sub>6</sub>アルコキシ基、又はC<sub>1</sub>－C<sub>6</sub>アルコキシ基で置換されていてもよい、C<sub>1</sub>－C<sub>6</sub>アルキル基、C<sub>2</sub>－C<sub>6</sub>アルケニル基若しくはC<sub>2</sub>－C<sub>6</sub>アルキニル基を示すか、或いはR<sup>51</sup>と合してC<sub>1</sub>－C<sub>6</sub>アルコキシ基で置換されていてもよいC<sub>1</sub>－C<sub>6</sub>アルキリデン基又はオキソ基を示すか、又はその合成等価体を示し、R<sup>31</sup>は水素原子又はC<sub>1</sub>－C<sub>6</sub>アルキル基を示すか、或いはR<sup>41</sup>と合してC<sub>1</sub>－C<sub>6</sub>アルコキシ基で置換されていてもよいC<sub>1</sub>－C<sub>6</sub>アルキリデン基又はオキソ基を示すか、R<sup>61</sup>と合して単結合を示し、R<sup>61</sup>は水素原子又はC<sub>1</sub>－C<sub>6</sub>アルキル基を示すか、或いはR<sup>51</sup>と合して単結合を示す]で表されるシクロペンタノン誘導体を、-100°C～室温にて、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジメトキシエタン等の溶媒中、一般式

20



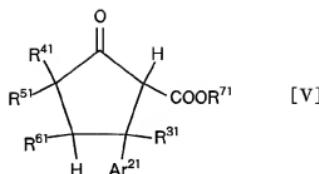
[式中、Ar<sup>21</sup>はAr<sup>2</sup>又はその合成等価体を示し、Metは金属を示す]で表される有機金属試薬と反応させ、次いで、一般式

25



[式中、R<sup>71</sup>はアルキル基又はアラルキル基を示し、Xは脱離基を示す]で表されるエステル誘導体と反応させ、一般式

5



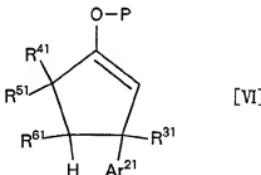
10

15

[式中、A<sup>21</sup>、R<sup>31</sup>、R<sup>41</sup>、R<sup>51</sup>、R<sup>61</sup>及びR<sup>71</sup>は前記の意味を有する]で表される2-オキソシクロヘンタンカルボン酸エステル誘導体を製造する。有機金属試薬[III]としては、有機リチウム試薬、グリニャール試薬等の有機マグネシウム試薬、有機銅試薬等の中から適当なものが選択される。また、これらの金属試薬と他の金属塩とを組み合せて用いることも可能である。さらに、試薬[III]と化合物[II]との反応において、必要に応じてHMPA等の金属配位能に優れた溶媒を補助剤として使用することも可能である。エステル誘導体[IV]としては、シアノギ酸エステル、クロロギ酸エ斯特ル、炭酸エスチル無水物等が選択される。

また、化合物[V]の製造において、化合物[II]と[III]との反応により生じるケトンエノレートアニオンを適当な捕捉剤と反応させ、一般式

20



25

30

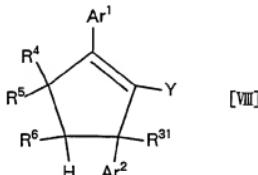
[式中、Pは酸素アニオンの捕捉基を示し、Ar<sup>21</sup>、R<sup>31</sup>、R<sup>41</sup>、R<sup>51</sup>及びR<sup>61</sup>は前記の意味を有する]で表されるエノレートとして単離し、この[VI]をテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジメトキシエタン等の溶媒中、-100°C～室温で、メチルリチウム等の有機金属試薬又はフッ化セシウム若しくはテトラブチルアンモニウムフルオリド等のフッ化物と反応させて、次いで、前記のエステル誘導体[IV]と反応させることにより、化合物[V]へと導くこともできる。

2) 化合物 [V]において、 $R^{31}$ 、 $R^{41}$ 、 $R^{51}$ 及び $R^{61}$ が水素原子のものについては、ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー (J.Org.Chem.) 48巻、5364-5366 (1983) 記載の方法により、ヘキサ-2-エン-1, 6-ジカルボン酸ジメチルエステルと有機金属試薬 [III]との反応により一段階で製造することができる。

3) 化合物 [V]をテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジメトキシエタン、DMF、DMSO等の溶媒中、-78°C～室温下、TEA等の有機塩基、水素化ナトリウム等の金属水素化物又はBuLi若しくはLDA等の塩基共存下、無水トリフルオロメタンスルホン酸等のスルホン酸無水物と反応させ、相当する2-スルホニルオキシシクロペンテン誘導体に変換した後、一般式



[式中、 $Ar^{11}$ は $Ar^1$ 又はその合成等価体を示し、Metは前記の意味を有する] で表される有機金属試剤と反応させ、その後必要に応じて、i) 合成等価体の所望の官能基への変換反応、ii) 保護基の脱保護、iii) エステル部分の加水分解等の反応を組み合せることにより、



20

[式中、 $Ar^1$ 、 $Ar^2$ 、 $R^{31}$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 及びYは前記の意味を有する] で表される本発明化合物を製造することができる。

25

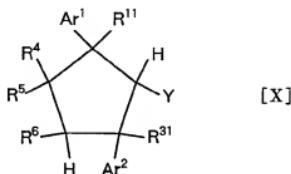
4) 化合物 [VIII]に対し、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジメトキシエタン等の適当な溶媒中、-100°C～室温で、一般式



30

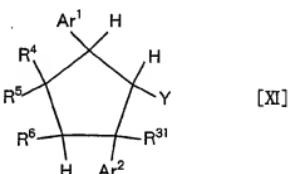
[式中、 $R^{11}$ はC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基を示し、Metは前記の意味を有する] で表される有機金属試剤を作用させ、その後必要に応じて、i) 合成等価体の所望の

官能基への変換反応、ii) 保護基の脱保護、iii) エステル部分の加水分解等の反応を組み合せることにより、一般式



10 [式中、Ar¹、Ar²、R¹¹、R³¹、R⁴、R⁵、R⁶及びYは前記の意味を有する] で表される本発明化合物を製造することができる。

15 5) 化合物 [VIII] を、メタノール、エタノール、酢酸エチル等を溶媒として、Pd-C等の触媒共存下水素添加反応に付すか又は、メタノールを反応溶媒とし、THF等を補助溶媒として金属マグネシウムと超音波照射下反応を行うことにより、二重結合部分を還元し、その後必要に応じて、i) 合成等価体の所望の官能基への変換反応、ii) 保護基の脱保護、iii) エステル部分の加水分解等の反応を組み合せることにより、一般式



[式中、Ar¹、Ar²、R³¹、R⁴、R⁵、R⁶及びYは前記の意味を有する] で表される本発明化合物を製造することができる。

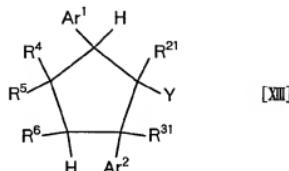
25 6) 化合物 [X] 及び [XI] に対して、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、DMF、DMSO等の溶媒中、-100°C～100°CでBuLi、LDA、NaH等の塩基存在下、一般式



30 [式中、R²¹はC₁-C₆アルキル基を示し、Xは脱離基を意味する] で表される

化合物と反応させることにより、一般式

5



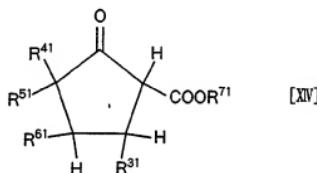
[式中、Ar<sup>1</sup>、Ar<sup>2</sup>、R<sup>31</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>21</sup>及びYは前記の意味を有する]で表される本発明化合物を製造することができる。

10

7) 化合物[V]は、1) 又は2)で示した方法により製造することができるが、以下の方法によって製造することも可能である。

一般式

15



20

[式中、R<sup>31</sup>、R<sup>41</sup>、R<sup>51</sup>、R<sup>61</sup>及びR<sup>71</sup>は前記の意味を有する]で表される2-オキソシクロヘキサンカルボン酸誘導体に対し、水素化ナトリウム、LDA等の強塩基存在下フェニルセレネニルクロリドを作用させ、エステルα位にフェニルセレネニル基を導入し、引き続き、過酸化水素等によりフェニルセレネニル基をフェニルセレニニル基へと変換すると同時にβ-脱離させることでαβ-エノンへと導き、このものに前記1)と同様に化合物[III]を反応させることで、化合物[V]を製造することができる。強塩基との反応においては、THF、エーテル等の無水溶媒中、-100°C～室温付近で反応させるのが好ましく、一方、酸化-β脱離過程においては、塩化メチレン等の溶媒中、-20°C～50°C付近での反応が好ましい。また、酸化及びβ-脱離共に、条件が過酷になるものの、フェニルセレネニル基にかえて、フェニルスルfonyl基を使用することも可能である。

25

30

本発明化合物【I】のうち、これまでにその詳細な製造法の説明のないものについては、実施例に述べられている官能基変換反応や保護及び脱保護反応を必要に応じて組み合せることにより、製造することができる。

上記製法における反応中間体及び目的物はそれ自体は公知の精製方法（例えは再結晶、再沈殿、分配操作、順相若しくは逆相クロマトグラフィー又はイオン交換クロマトグラフィー等）により精製することができる。

次に、本発明のシクロペンタン誘導体のエンドセリン拮抗作用について述べる。

#### ET<sub>A</sub>受容体へのエンドセリン結合阻害試験

ブタ大動脈平滑筋組織を4°Cにて10mM MOPS pH7.4緩衝液中でポリトロンによりホモジネイズした。ホモジネートにショ糖を20%になるように加え、1000×gにて15分間遠心し、更に上澄を10000×gにて15分間遠心した。この上澄を更に、90000×gにて40分間遠心し、得られた沈殿を5mM HEPES/Tris pH7.4緩衝液中に懸濁させ25mg/mlになるように膜分画を調製した。

この膜分画16μlを50mM Tris/HCl pH7.4緩衝液A (10μM 塩化カルシウム、10μM 塩化マグネシウム、0.1mM PMSF、1μM ベプスタチンA、2μM ロイベプチン、1mM 1,10-フェナンスロリン、0.1% 牛血清アルブミンを含む) 340μl中に懸濁させた。この懸濁液に、(A) 最終濃度が0.2μMとなる非標識エンドセリン-1 (非特異的結合用)、(B) 緩衝液A (全結合用)、又は (C) 最終濃度が1.1μMとなる試験化合物各々4μlを加え、更にそれぞれに <sup>125</sup>I-エンドセリン-1 (12000~18000cpm) 40μlを加えた。これらの混合物を25°Cにて4時間インキュベーションし、グラスフィルターGF/Cにて滤過を行い、5mM HEPES/Tris pH7.4 (0.3%牛血清アルブミンを含む) にて洗浄後グラスフィルター上の放射能量の測定より本発明化合物1.1μMにおける <sup>125</sup>I-エンドセリン-1結合阻害率D (%) を次式により求めた。

$$D (\%) = 100 - \frac{(C) - (A)}{(B) - (A)} \times 100$$

これらの検定はすべて3重に行った。

5 本発明の代表化合物である化合物5は、ET<sub>A</sub>受容体へのエンドセリンの結合を 1.1 μM の濃度で 86 % 阻害した。

#### ET<sub>B</sub>受容体へのエンドセリン結合阻害試験

10 ブタ小脳を 4°C にて 10mM MOPS pH7.4 緩衝液中でポリトロンによりホモジエナライズした。ホモジネートにショ糖を 20 % になるように加え、1000Xg にて 15 分間遠心し、更に上澄を 10000Xg にて 15 分間遠心した。この上澄を更に、90000Xg にて 40 分間遠心し、得られた沈殿を 5mM HEPES/Tris pH7.4 緩衝液中に懸濁させ 3.3mg/ml になるように膜分画を調製した。

15 この膜分画 16 μl を 50mM Tris/HCl pH7.4 緩衝液 A (10 μM 塩化カルシウム、10 μM 塩化マグネシウム、0.1mM PMSF、1 μM ベブスタチン A、2 μM ロイベプチン、1mM 1, 10-フェナンスロリン、0.1 % 牛血清アルブミンを含む) 340 μl 中に懸濁させた。この懸濁液に、(A) 最終濃度が 0.2 μM となる非標識エンドセリン-1 (非特異的結合用)、(B) 緩衝液 A (全結合用)、又は (C) 最終濃度が 1.1 μM となる試験化合物各々 4 μl を加え、更にそれぞれに <sup>125</sup>I-エンドセリン-1 (12000~18000cpm) 40 μl を加えた。これらの混合物を 25°C にて 4 時間インキュベーションし、グラスフィルター GF/C にて濾過を行い、5mM HEPES/Tris pH7.4 (0.3 % 牛血清アルブミンを含む) にて洗浄後グラスフィルター上の放射能量の測定より本発明化合物 1.1 μM における <sup>125</sup>I-エンドセリン-1 結合阻害率 D (%) を次式により求めた。

$$D (\%) = 100 - \frac{(C) - (A)}{(B) - (A)} \times 100$$

これらの検定はすべて3重に行った。

30 本発明の代表化合物である化合物5は、ET<sub>B</sub>受容体へのエンドセリンの結合

を、 $1.1 \mu M$  の濃度で 78 % 阻害した。

ブタ摘出冠状動脈標本におけるエンドセリン収縮に対する作用

ブタの冠状動脈を摘出後、幅 1mm、長さ 10mm のラセン状標本を作製した。内皮細胞を剥離した標本を 95 % O<sub>2</sub>、5 % CO<sub>2</sub> の混合ガスで飽和したクレブス・ヘンゼライト液を満たした 5ml のマグヌス管に懸垂し、張力の変化等尺性に測定記録した。

エンドセリン-1 を累積的にマグヌス管内に加えることにより得られた用量反応曲線に対する本発明化合物の影響を検討した。尚、本発明化合物は最終濃度が  $10 \mu M$  となる様にエンドセリン-1 添加 20 分前にマグヌス管内に加えた。

本発明の代表化合物である化合物 5 は、 $10 \mu M$  の濃度で、エンドセリン-1 の用量反応曲線を顕著に右方向へ移動し、その最大反応には影響を与えたかった。また、本化合物は、単独では上記血管標本に対して何ら作用を示さなかった。以上のように、本発明の化合物は、上記血管標本におけるエンドセリン収縮に対し、顕著な拮抗作用を示した。

このように本発明化合物はエンドセリン受容体に対して優れたエンドセリン拮抗作用を有し、医薬品の分野で血管拡張剤及び気管支拡張剤として有用であり、高血圧症、肺高血圧症、レイノ-病、急性腎不全、心筋梗塞、狭心症、脳梗塞、脳血管攣縮、動脈硬化症、気管支喘息、胃潰瘍、糖尿病、エンドトキシンショック、エンドトキシンを起因とする多臓器不全や播種性血管内凝固及び／又はシクロスボリン誘発の腎障害や高血圧等の治療薬となり得る。このような疾患の治療剤として使用する場合、本発明化合物は単独或は他の治療薬と組み合わせて使用することもできる。

本発明化合物は、当分野で公知の固体又は液体の賦形剤担体と混合し、非経口投与、経口投与又は外部投与に適した医薬製剤の形で使用することができる。医薬製剤としては、例えば注射剤、吸入剤、シロップ剤若しくは乳剤等の液剤、例えば錠剤、カプセル剤若しくは粒剤等の固形剤又は例えば軟膏、座剤等の外用剤等が挙げられる。また、これらの製剤には必要に応じて助剤、安定剤、潤滑剤、乳化剤、吸収促進剤又は界面活性剤等の通常使用される添加剤が含まれていてもよい。添加剤としては注射用蒸留水、リンゲル液、グ

ルコース、ショ糖シロップ、ゼラチン、食用油、カカオ脂、エチレングリコール、ショ糖、とうもろこし澱粉、ステアリン酸マグネシウム又はタルク等が挙げられる。

エンドセリン拮抗物質としての本発明化合物の投与量は、投与方法、患者の年齢、体重、及び治療する患者の容態等に応じて異なるが、成人に対する代表的な投与方法は経口投与又は非経口投与であり、成人患者に対して経口投与の場合1日あたり0.1～100mg/Kg体重であり、非経口投与の場合1日あたり0.01～10mg/Kg体重である。

以下に実施例を挙げて本発明をより具体的に説明するが、もとより本発明はこれらの実施例のみに限定されるものではない。

#### 実施例 1

2- (3, 4-メチレンジオキシフェニル)-5- (4-メトキシフェニル) シクロペンタノカルボン酸

(1) 3- (3, 4-メチレンジオキシフェニル)-1-トリメチルシリコシクロペ  
ンテン

Mg (912mg, 37.5mmol) を無水テトラヒドロフラン (10ml) に懸濁させ、窒素雰囲気下、4-ブロモ-1, 2-メチレンジオキシベンゼン (4.22ml, 35.0 mmol) の無水テトラヒドロフラン溶液 (50ml) を30分間で滴下した。室温下1時間攪拌後、HPMA (10.5ml, 60.0mmol) 及びCuBr · SMe<sub>2</sub> (257mg, 1.25mmol) を反応溶液に加え、-78°Cに冷却した。ここに、2-シクロベンテン-1-オン (2.10ml, 25.1mmol) 及びTMSCl (6.40ml, 50.0mmol) の無水テトラヒドロフラン溶液 (20ml) を20分間で滴下し、-78°Cで1.5時間攪拌した。系中にTEA (7.0ml) を加えた後、混合物をヘキサン (100ml) と水 (50ml) により分配した。有機層を水 (30ml × 3)、飽和食塩水 (30ml × 1) にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮し、3- (3, 4-メチレンジオキシフェニル)-1-トリメチルシリコシクロペンテン (6.92g) を無色油状物として得た。

(2) 2-オキソ-5- (3, 4-メチレンジオキシフェニル) シクロペンタノカルボン酸 メチルエステル

3- (3, 4-メチレンジオキシフェニル)-1-トリメチルシリコシクロペ

テン (553mg, 2.00mmol) の無水テトラヒドロフラン溶液 (7.0ml) 中に、  
-78°CでMeLi (1.16M ジエチルエーテル溶液, 2.07ml, 2.40mmol) を15分  
間で滴下した。混合物を氷冷下0.5時間攪拌後、再び-78°Cに冷却し、HMPA  
(0.20ml, 1.15mmol) を加えた。10分後、メチルシアノホルメート  
5 (0.19ml, 2.39mmol) を加え、-78°Cで1時間攪拌した。反応液に水を加え、  
ジエチルエーテルで抽出した (20ml×2)。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾  
燥後減圧濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー (メルク社製 シリカゲ  
ル60/ヘキサン : クロロホルム = 1 : 4) にて精製し、2-オキソ-5- (3, 4-  
メチレンジオキシフェニル) シクロペンタンカルボン酸 メチルエステル  
10 (319mg) を無色粉末として得た。

(3) 2-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-5- (3, 4-メチレンジオキシフェニル) シクロペンタンカルボン酸 メチルエステル

NaH (52mg, 1.30mmol) の無水テトラヒドロフラン (0.5ml) / 無水ジエ  
チルエーテル (3.0ml) 懸濁液中に、氷冷窒素霧囲気下、2-オキソ-5- (3, 4-  
15 メチレンジオキシフェニル) シクロペンタンカルボン酸 メチルエステル  
(262mg, 1.00mmol) を少量ずつ加えた。氷冷下30分攪拌後、トリフルオロ  
メタンスルホン酸無水物 (0.20ml, 1.30mmol) を5分間で滴下した。氷冷下  
30分攪拌後、水を加え、塩化メチレンにて抽出した (10ml×2)。有機層を  
無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧濃縮し、2-トリフルオロメタンスルホニル  
20 オキシ-5- (3, 4-メチレンジオキシフェニル) シクロペンタンカルボン酸  
メチルエステル (443mg) を赤色油状物として得た。

(4) 2- (4-メトキシフェニル) -5- (3, 4-メチレンジオキシフェニル) シク  
ロペンタンカルボン酸 メチルエステル

CuCN (54.6mg, 0.61mmol) の無水テトラヒドロフラン懸濁液 (0.5ml)  
25 に、4-メトキシフェニルトリメチルスタナン (276mg, 0.51mmol) の無水テ  
トラヒドロフラン溶液 (1ml) に-78°CにてMeLi-エーテル溶液 (0.51mmol)  
を滴下し、30分間攪拌することにより調製した4-メトキシフェニルリチウム  
のテトラヒドロフラン溶液を-78°Cで滴下し、0°Cで5分攪拌後、再び-78°C  
に冷却した。2-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-5- (3, 4-メチレンジ  
30 オキシフェニル) シクロペンタンカルボン酸 メチルエステル (100mg, 0.25

mmol) の無水テトラヒドロフラン溶液 (1ml) を-78°Cで滴下し、同温にて  
1時間攪拌後、約2時間かけて室温まで昇温した。反応液をジエチルエーテル  
で希釈し、飽和塩化アンモニウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸  
マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去後、残渣を分取TLC (メルク社製 シ  
5 リカゲル60F<sub>254</sub>/ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) で分離、精製し、2-(4-メ  
トキシフェニル)-5-(3, 4-メチレンジオキシフェニル) シクロpentantカルボン酸  
カルボン酸 メチルエステル (72.6mg) を淡黄色油状物として得た。

(5) 2-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-5-(3-メトキシフェニル) シク  
ロpentantカルボン酸 メチルエステル

10 2-(4-メトキシフェニル)-5-(3, 4-メチレンジオキシフェニル) シクロ  
pentantカルボン酸 メチルエステル (7.9mg, 0.022mmol) のメタノール  
溶液 (0.4ml) に、10% Pd-C (4.0mg) を加え、水素雰囲気下常温常圧で  
2時間激しく攪拌した。触媒を濾別し、濾液を減圧濃縮して得た残渣を分取  
TLC (メルク社製 シリカゲル60F<sub>254</sub>/ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) にて  
15 精製し、2-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-5-(4-メトキシフェニル) シ  
クロpentantカルボン酸 メチルエステル (6.4mg) を無色油状物として得  
た。

(6) (1RS, 2RS, 5SR)-2-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-5-(4-メト  
キシフェニル) シクロpentantカルボン酸及び (2SR, 5SR)-2-(3, 4-メ  
チレンジオキシフェニル)-5-(4-メトキシフェニル) シクロpentantカルボ  
酸

20 2-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-5-(4-メトキシフェニル) シクロ  
pentantカルボン酸 メチルエステル (6.3mg, 0.018mmol) のメタノール  
(0.18ml)-テトラヒドロフラン (0.09ml) 溶液に2N 水酸化ナトリウム0.090  
ml (0.18mmol) を加え、80°Cにて8時間攪拌した。放冷後、IN 塩酸 0.18ml  
25 (0.18mmol) を加え、混合物を減圧濃縮し、残渣にクロロホルムを加え、生  
じる不溶物を濾去した。濾液を減圧濃縮して得た残渣を分取TLC (メルク社  
製 シリカゲル60F<sub>254</sub>/ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 3) にて精製し、以下の  
2化合物をそれぞれ 1.8mg、2.7mg 得た。

30 (1RS, 2RS, 5SR)-2-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-5-(4-メトキ

シフェニル) シクロペンタンカルボン酸 (化合物1)

mp : 125-135 °C (無色粉末)

FAB-MS ( $m/e$ ) : 341 (M + H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) : 1.90-2.05 (2H, m), 2.25-2.35  
 5 (2H, m), 2.88 (1H, t, J = 10.5Hz), 3.35-3.40 (2H, m), 3.79 (3H,  
 s), 5.93 (2H, s), 6.73 (2H, s), 6.79 (1H, s), 6.80-6.90 (2H, m),  
 7.15-7.25 (2H, m)

Rf 値 : 0.47 (メルク社製シリカゲル60F<sub>254</sub>/ヘキサン:酢酸エチル=1 : 1)

10 (2SR, 5SR)-2- (3, 4-メチレンジオキシフェニル)-5- (4-メトキシフェニル) シクロペンタンカルボン酸 (1:1 ジアステレオマー混合物) (化合物2)  
 無色油状物

FAB-MS ( $m/e$ ) : 341 (M + H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) : 1.75-1.90 (1H, m), 2.05-2.40  
 15 (3H, m), 3.14 + 3.15 (1H, t  $\times$  2, J = 9.3Hz, 9.2Hz), 3.50-3.75 (2H,  
 m), 3.76 + 3.79 (3H, s  $\times$  2), 5.90 + 5.93 (2H, s  $\times$  2), 6.05-6.90 (5H,  
 m), 7.10-7.25 (2H, m)

Rf 値 : 0.57 (メルク社製シリカゲル60F<sub>254</sub>/ヘキサン:酢酸エチル=1 : 1)

## 実施例2

(1RS, 2RS, 5SR)-2- (3, 4-メチレンジオキシフェニル)-5- (4-メトキシフェニル) シクロペンタンカルボン酸 4-イソプロピルベンゼンスルホニアミド (化合物3)

実施例1- (6) で得た、(1RS, 2RS, 5SR)-2- (3, 4-メチレンジオキシフェニル)-5- (4-メトキシフェニル) シクロペンタンカルボン酸 (4.0mg, 0.012mmol)、4-イソプロピルベンゼンスルホニアミド (2.8mg, 0.014mmol) 及びDMAP (1.9mg, 0.016mmol) の塩化メチレン (0.24ml) 溶液に、氷冷下 EDCI (3.0mg, 0.016mmol) を加え、室温にて4時間攪拌した。反応溶液を塩化メチレン (20ml) で希釈し、10%クエン酸水溶液 (2ml) で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、残渣を分

取TLC（メルク社製 シリカゲル60F<sub>254</sub>／ヘキサン：酢酸エチル=1:1）にて精製し、(1RS, 2RS, 5SR)-2-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-5-(4-メトキシフェニル)シクロペンタンカルボン酸4-イソプロピルベンゼンスルホンアミド(5.6mg)を無色粉末として得た。

5 mp : 141-145 °C

FAB-MS (m/e) : 522 (M + H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) : 1.30 (6H, d, J = 6.8Hz), 1.90-2.05 (2H, m), 2.15-2.30 (2H, m), 2.47 (1H, t, J = 10.4Hz), 3.01 (1H, sept, J = 6.8Hz), 3.25-3.40 (2H, m), 3.81 (3H, s), 5.96 (2H, s), 10 6.54 (1H, dd, J = 1.7Hz, 8.1Hz), 6.62 (1H, d, J = 1.7Hz), 6.68 (1H, d, J = 8.1Hz), 6.80 (2H, d, J = 8.9Hz), 7.03 (2H, d, J = 8.9Hz), 7.65 (2H, d, J = 8.4Hz), 7.75 (2H, d, J = 8.4Hz)

### 実施例3

#### 2-(2-カルボキシメトキシ-4-メトキシフェニル)-5-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)シクロペンタンカルボン酸

#### (1) 2-(2-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)-5-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)シクロペンテンカルボン酸 メチルエステル

CuCN (134mg, 1.50mmol) の無水テトラヒドロフラン懸濁液 (2.0ml) を -78°Cに冷却し、ここに、1-ブロモ-2-ベンジルオキシ-4-メトキシベンゼン (839mg, 2.82mmol) とn-BuLi (1.63M ヘキサン溶液, 1.80ml, 3.00mmol) より調製した2-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニルリチウムのテトラヒドロフラン (2.80ml) 溶液を同温にて滴下した。反応液を-40°Cまで昇温した後、再び-78°Cに冷却し、実施例1-(3)で得た2-(トリフルオロメタンスルホニルオキシ)-5-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)シクロペンテンカルボン酸 メチルエステル (393mg, 1.00mmol) のテトラヒドロフラン (2.0ml) 溶液を加えた。反応液を約1.5時間かけて-30°Cまで昇温した後、飽和塩化アンモニウム水溶液及び酢酸エチルを加えて反応を停止した。混合物を酢酸エチルで抽出し、有機層を水及び飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メルク社製 シリカゲル60/ヘキサン：酢酸エチル=

5 : 1) にて精製し、2- (2-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)-5- (3, 4-メチレンジオキシフェニル) シクロペンタカルボン酸 メチルエステル (281mg) を無色無定形固体として得た。

5 (2) (1RS, 2SR)-2- (2-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)-5- (3, 4-メチレンジオキシフェニル) シクロペンタカルボン酸 メチルエステル

2- (2-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)-5- (3, 4-メチレンジオキシフェニル) シクロペンタカルボン酸 メチルエステル (277mg, 0.604 mmol) の酢酸エチル (2.0ml) 溶液中に 10% Pd-C (51mg) を加え、水素雰囲気下常温常圧で激しく攪拌した。反応終了後、触媒をセライト濾過により除き、酢酸エチルで洗浄した。濾液と洗液を合わせて減圧濃縮して得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（メルク社製 シリカゲル 60 / ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1）にて精製し、(1RS, 2SR)-2- (2-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)-5- (3, 4-メチレンジオキシフェニル) シクロペンタカルボン酸 メチルエステル (176mg) を淡褐色油状物として得た。

15 (3) (1RS, 2SR)-2- (2-第三ブトキシカルボニルメトキシ-4-メトキシフェニル)-5- (3, 4-メチレンジオキシフェニル) シクロペンタカルボン酸 メチルエステル

NaH (22.4mg, 0.55mmol) の DMF (1.0ml) 懸濁液に、氷冷下、(1RS, 2SR)-2- (2-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)-5- (3, 4-メチレンジオキシフェニル) シクロペンタカルボン酸 メチルエステル (170mg, 0.46 mmol) を DMF (2.0ml) を用いて加えた。10 分後プロモ酢酸第三ブチルエステル (0.1ml) を氷冷下反応液に加え、混合物を室温にて 1 時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液で反応を停止し、混合物を酢酸エチルにて抽出した。有機層を水及び飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（メルク社製 シリカゲル 60 / ヘキサン : 酢酸エチル = 5 : 1）にて精製し、(1RS, 2SR)-2- (2-第三ブトキシカルボニルメトキシ-4-メトキシフェニル)-5- (3, 4-メチレンジオキシフェニル) シクロペンタカルボン酸 メチルエステル (174mg) を無色油状物として得た。

30 (4) 2- (2-カルボキシメトキシ-4-メトキシフェニル)-5- (3, 4-メチレン

ジオキシフェニル) シクロペンタンカルボン酸

(1RS, 2SR)-2- (2-第三ブキシカルボニルメトキシ-4-メトキシフェニル) -5- (3, 4-メチレンジオキシフェニル) シクロペンタンカルボン酸 メチルエステル (166mg, 0.34mmol) のエタノール (1.5ml) 溶液に 4N 塩酸ナトリウム (0.5ml) を加え、50°Cで3日間加熱攪拌した。混合物に 1N 塩酸を加え反応を停止し、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得た残渣を塩化メチレン-ジエチルエーテル-ヘキサンから再結晶し、(2RS, 5RS)-2- (2-カルボキシメトキシ-4-メトキシフェニル) -5- (3, 4-メチレンジオキシフェニル) シクロペンタンカルボン酸 (27.3mg) を白色粉末として得た。

さらに、再結晶残渣を逆相MPLC (メルク社製 ローバーカラムRP18/60%メタノール-水→70%メタノール-水) にて精製し、(1RS, 2RS, 5SR)-2- (2-カルボキシメトキシ-4-メトキシフェニル) -5- (3, 4-メチレンジオキシフェニル) シクロペンタンカルボン酸 (9.6mg) を無色無定形固体として得た。

(2RS, 5RS)-2- (2-カルボキシメトキシ-4-メトキシフェニル) -5- (3, 4-メチレンジオキシフェニル) シクロペンタンカルボン酸 (5:1 ジアステロマー混合物) (化合物4)

mp : 199-201°C

20 FAB-MS ( $m/e$ ) : 437 ( $M + Na$ )<sup>+</sup>, 414 ( $M$ )<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) : 1.71-2.42 (4H, m), 3.35 (1H, dd,  $J = 8.2\text{Hz}, 9.8\text{Hz}$ ), 3.50-3.65 (1H, m), 3.74 + 3.77 (3H, s  $\times 2$ ), 3.80-4.00 (1H, m), 4.48-4.65 (2H, m), 5.91 (2H, s), 5.76 + 6.28-6.31 (1H, d + m,  $J = 2.4\text{Hz}$ ), 6.48 + 6.48-6.57 (1H, dd + m,  $J = 2.4\text{Hz}, 8.5\text{Hz}$ ), 6.69-6.79 (3H, m), 7.16 + 7.16-7.22 (1H, d + m,  $J = 8.5\text{Hz}$ )

25 Rf 値 : 0.19 (メルク社製 シリカゲル60F<sub>254</sub>/塩化メチレン:メタノール = 8:1)

(1RS, 2RS, 5SR)-2- (2-カルボキシメトキシ-4-メトキシフェニル) -5- (3, 4-メチレンジオキシフェニル) シクロペンタンカルボン酸 (化合物5)

FAB-MS ( $m/e$ ) : 437 ( $M + Na$ )<sup>+</sup>, 414 ( $M$ )<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) : 1.90-2.05 (1H, m), 2.10-2.35  
 5 (3H, m), 2.59 (1H, t, J = 10.0Hz), 3.45-3.59 (1H, m), 3.78 (3H,  
 s), 4.00-4.10 (1H, m), 4.44 (1H, d, J = 6.6Hz), 4.57 (1H, d, J =  
 6.6Hz), 5.91 (2H, s), 6.30 (1H, d, J = 2.1Hz), 6.55 (1H, dd, J =  
 2.1Hz, 8.2Hz), 6.71 (2H, s), 6.75 (1H, s), 7.27 (1H, d, J = 8.2Hz)

Rf 値 : 0.26 (メルク社製 RP-18F<sub>254</sub>S/メタノール : 水 = 70 : 30)

#### 実施例 4

(1RS, 2RS, 5SR)-2-(2-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)-5-(3,  
 10 4-メチレンジオキシフェニル)シクロペンタンカルボン酸 (化合物6)

(1) 2-(2-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)-5-(3, 4-メチレンジオ  
 キシフェニル)シクロペンタンカルボン酸 メチルエステル

実施例3- (1) で得た2-(2-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)-5-(3,  
 4-メチレンジオキシフェニル)シクロペンタンカルボン酸 メチルエスティル  
 15 (444mg, 0.969mmol) と削り状マグネシウム (235mg) の混合物中に、無  
 水メタノール (7ml) 及びTHF (1.5ml) を加え、マグネシウム表面を活性化  
 するため、この混合液を5分間超音波照射した。照射を止め、室温で2時間混  
 合物を攪拌した。2N 塩酸を加え過剰のマグネシウムを溶解し、混合物をエー  
 テルで抽出した。有機層を飽和NaClで洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥した。減圧濃  
 缩して得た残渣をカラムクロマトグラフィー (メルク社製 シリカゲル60/  
 20 ヘキサン : 酢酸エチル = 5 : 1) にて精製し、2-(2-ベンジルオキシ-4-メ  
 トキシフェニル)-5-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)シクロペンタンカル  
 ボン酸 メチルエスティル (345mg) を得た。

(2) (1) で得た2-(2-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)-5-(3, 4-メ  
 チレンジオキシフェニル)シクロペンタンカルボン酸 メチルエスティルを用  
 い、実施例3- (4) と同様の方法で加水分解し、その後カラムクロマトグラ  
 フィー (メルク社製 シリカゲル60/ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1 → 2 : 1  
 → 1 : 1) にて精製し、表題化合物を合成した。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) : 1.67-1.86 (1H, m), 1.94-2.29  
 30 (3H, m), 3.14 (1H, t, J = 10.6Hz), 3.30 (1H, dt, J = 7.6Hz,

10.6Hz), 3.56-3.68 (1H, m), 3.77 (3H, s), 4.99 (1H, d, J = 11.7Hz), 5.00 (1H, d, J = 11.7Hz), 5.90 (2H, s), 6.42 (1H, dd, J = 2.5Hz, 8.4Hz), 6.52 (1H, dd, J = 1.7Hz, 7.9Hz), 6.53 (1H, d, J = 2.5Hz), 6.56 (1H, d, J = 1.7Hz), 6.63 (1H, d, J = 7.9Hz), 7.11 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.30-7.47 (5H, m)

5 Rf 値 : 0.27 (メルク社製 シリカゲル 60F<sub>254</sub>／酢酸エチル：ヘキサン = 1 : 2)

### 実施例 5

10 (1RS, 2RS, 5SR)-2-[2-(1-カルボキシプロポキシ)-4-メトキシフェニル]-5-(3, 4-メチレンジオキシフェニル) シクロペンタンカルボン酸 (1:1ジアステロマー混合物) (化合物7)

(1) (1RS, 2RS, 5SR)-2-(2-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)-5-(3, 4-メチレンジオキシフェニル) シクロペンタンカルボン酸 メチルエステル

15 実施例 4 で合成した化合物 6 (173mg, 0.388mmol) を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3ml) 中 EDCI・HCl (112mg) 及び DMAP (23mg) 共存下、メタノール (0.1ml) と反応させ、(1RS, 2RS, 5SR)-2-(2-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)-5-(3, 4-メチレンジオキシフェニル) シクロペンタンカルボン酸 メチルエステル (108mg) を得た。

20 (2) (1RS, 2RS, 5SR)-2-(2-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)-5-(3, 4-メチレンジオキシフェニル) シクロペンタンカルボン酸 メチルエステル

25 (1) 得た (1RS, 2RS, 5SR)-2-(2-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)-5-(3, 4-メチレンジオキシフェニル) シクロペンタンカルボン酸 メチルエステル (108mg) のメタノール-ジオキサン混合溶液 (1 : 1, 2ml) にバラジウム-黒を加え、水素雰囲気下室温で 18 時間激しく攪拌した。触媒を濾別し、濾液を減圧濃縮して (1RS, 2RS, 5SR)-2-(2-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)-5-(3, 4-メチレンジオキシフェニル) シクロペンタンカルボン酸 メチルエステル (87mg) を得た。

30 (3) (2) 得た (1RS, 2RS, 5SR)-2-(2-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)-5-(3, 4-メチレンジオキシフェニル) シクロペンタンカルボン酸 メチルエ

ステル及び $\alpha$ -ブロモブタン酸 メチルエステルを用い、実施例3- (3)、(4)と同様の方法により、表題化合物をジアステレオマーの1:1混合物として合成した。

高分解能FAB-MS ( $m/e$ , ( $C_{24}H_{26}O_8$ ) $^+$ として) :

5 計算値 442.1628

測定値 442.1612

$^1H$ -NMR (300MHz, メタノール-d<sub>4</sub>,  $\delta$  ppm) : 1.11+1.16 (3H, 2t,  $J = 7.5\text{Hz}$ ,  $J = 7.6\text{Hz}$ ), 1.90-2.40 (6H, m), 3.19+3.26 (1H, 2t,  $J = 10.8\text{Hz}$ ,  $J = 11.4\text{Hz}$ ), 3.27-3.41 (1H, m), 3.53-3.62 (1H, m), 3.729+3.732 (3H, 2s), 4.59-4.68 (1H, m), 5.884+5.887 (2H, 2s), 6.35 (1H, d,  $J = 2.4\text{Hz}$ ), 6.43+6.47 (1H, 2dd,  $J = 2.4\text{Hz}$ , 8.4Hz), 6.71 (1H, d,  $J = 7.9\text{Hz}$ ), 6.75+6.85 (1H, 2dd,  $J = 1.6\text{Hz}$ , 7.9Hz), 6.805+6.86 (1H, 2d,  $J = 1.6\text{Hz}$ ), 7.10+7.16 (1H, 2d,  $J = 8.4\text{Hz}$ )

10 Rf 値 : 0.68 (メルク社製 シリカゲル60F<sub>254</sub>/クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 1 : 1)

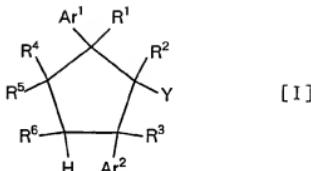
#### 産業上の利用可能性

本発明のシクロペンタン誘導体は、内在性の生理活性ペプチドであるエンドセリンに対して強い拮抗作用を有することから、エンドセリンが関与する血管及び気管筋収縮作用に拮抗する薬剤として、ひいてはヒトの高血圧症、肺高血圧症、レイノー病、気管支喘息、動脈硬化症、急性腎不全、心筋梗塞、狭心症、脳梗塞、脳血管挙縮、胃潰瘍及び糖尿病の治療薬として有用である。また、再狭窄、前立腺肥大症、エンドトキシンショック、エンドトキシン起因の多臓器不全若しくは播種性血管内凝固更にシクロスボリン誘発の腎障害及び高血圧等の治療薬としても有用である。

## 請求の範囲

## (1) 一般式

5



[式中、 $\text{Ar}^1$  及び  $\text{Ar}^2$  は、それぞれ独立して、芳香環上の任意の水素原子が、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、カルボキシ基、 $\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$  アルコキシカルボニル基、モノ若しくはジ $\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$  アルキルアミノカルボニル基、カルバモイル基、テトラゾール-5-イル基、メチレンジオキシ基、 $\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$  アルコキシ基、 $\text{C}_2\text{-}\text{C}_6$  アルケニルオキシ基、モノ若しくはジ $\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$  アルキルアミノ基、 $\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$  アルキル基、 $\text{C}_2\text{-}\text{C}_6$  アルケニル基及び $\text{C}_2\text{-}\text{C}_6$  アルキニル基（但し、該 $\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$  アルコキシ基、 $\text{C}_2\text{-}\text{C}_6$  アルケニルオキシ基、モノ若しくはジ $\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$  アルキルアミノ基、 $\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$  アルキル基、 $\text{C}_2\text{-}\text{C}_6$  アルケニル基及び $\text{C}_2\text{-}\text{C}_6$  アルキニル基は、フェニル基、ピリジル基、イミダゾリル基、水酸基、 $\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$  アルコキシ基、アミノ基、モノ若しくはジ $\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$  アルキルアミノ基、ヒドロキシ $\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$  アルキルカルボニル基、 $\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$  アシロキシ $\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$  アルキルカルボニル基、カルボキシ $\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$  アルコキシカルボニル基、カルボキシ $\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$  アルコキシカルボニル基、モノ若しくはジ $\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$  アルキルアミノカルボニル基、カルバモイル基、 $\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$  アルキルスルホニルアミノカルボニル基、テトラゾール-5-イルアミノカルボニル基、カルボキシ基、テトラゾール-5-イル基、2-オキソ-3H-1, 2, 3, 5-オキサチアジアゾール-4-イル基及び5-オキソ-4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル基からなる群より選ばれる1~3個の置換基で置換されていてもよい（但し、該置換基として水酸基及びカルボキシル基が選択された場合、両者は合してラクトン環を形成してもよい）からなる群より選ばれる1~4個の置換基により置換されていてもよい、フェニル基、チエニル基、ピリジル基、インドリル

基、ベンゾフラニル基又はジヒドロベンゾフラニル基を示し；R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は、それぞれ独立して、水素原子又はC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基を示すか、或いはR<sup>1</sup>とR<sup>2</sup>又はR<sup>2</sup>とR<sup>3</sup>が合して単結合を示し；R<sup>4</sup>は、水素原子、水酸基又はC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ基、又はC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ基で置換されていてもよい、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルケニル基若しくはC<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキニル基を示すか、或いはR<sup>5</sup>と合してC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ基で置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキリデン基又はオキソ基を示し；R<sup>6</sup>は水素原子又はC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基を示すか、或いはR<sup>4</sup>と合してC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ基で置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキリデン基又はオキソ基を示すか、又はR<sup>6</sup>と合して単結合を示し；R<sup>6</sup>は水素原子又はC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基を示すか、或いはR<sup>5</sup>と合して単結合を示し；Yは式：-CO-R<sup>7</sup>（式中、R<sup>7</sup>は水酸基、アミノ基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ基、モノ若しくはジC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルアミノ基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルスルホニルアミノ基、又はアリール環上の任意の水素原子がC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基で置換されていてもよい、アリールスルホニルアミノ基若しくはアリールC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルスルホニルアミノ基を示す）で表される基、SO<sub>3</sub>H、PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>、テトラゾール-5-イル基、2-オキソ-3H-1, 2, 3, 5-オキサチアジアゾール-4-イル基又は5-オキソ-4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル基を示す]で表されるシクロヘンタン誘導体又はその製薬上許容される塩。

(2) Ar<sup>1</sup>及びAr<sup>2</sup>が、それぞれ独立して、芳香環上の任意の水素原子が、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、メチレンジオキシ基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルケニルオキシ基、モノ若しくはジC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルアミノ基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルケニル基及びC<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキニル基（但し、該C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルケニルオキシ基、モノ若しくはジC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルアミノ基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルケニル基及びC<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキニル基は、フェニル基、ピリジル基、イミダゾリル基、水酸基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ基、アミノ基、モノ若しくはジC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルアミノ基、ヒドロキシC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルカルボニル基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アシロキシC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルカルボニル基、カルボキシC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシカルボニル基、カルボキシC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシカルボニル基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシカルボニル基、モノ若しくはジC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルアミノカルボニル基、カルバモイル基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルスルホ

- ニルアミノカルボニル基、テトラゾール-5-イルアミノカルボニル基、カルボキシ基、テトラゾール-5-イル基、2-オキソ-3H-1, 2, 3, 5-オキサチアジアゾール-4-イル基及び5-オキソ-4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル基からなる群より選ばれる1~3個の置換基で置換されていてもよい（但し、該置換基として水酸基及びカルボキシル基が選択された場合、両者は合してラクトン環を形成していてもよい）からなる群より選ばれる1~4個の置換基により置換されていてもよい、フェニル基、チエニル基又はジヒドロベンゾフランニル基である、請求項1記載のシクロペンタン誘導体又はその製薬上許容される塩。
- (3) 請求項1又は2記載のシクロペンタン誘導体又はその製薬上許容される塩を含有することを特徴とする高血圧、肺高血圧、レイノー病、急性腎不全、心筋梗塞、狭心症、脳梗塞、脳血管痙攣、動脈硬化症、気管支喘息、胃潰瘍、糖尿病、再狭窄、前立腺肥大、エンドトキシンショック、エンドトキシンを起因とする多臓器不全や播種性血管内凝固及び／又はシクロスボリン誘発の腎障害や高血圧等の治療薬。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/JP94/01316

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER Int. Cl<sup>5</sup> C07D317/54, 271/06, 233/54, 213/24, 213/60, 213/06, 291/04, 209/04, 307/78, 405/08, 257/04, A61K31/335, 31/19, 31/415, 31/41, 31/40, 31/34  
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) Int. Cl<sup>5</sup> C07D317/54, 271/06, 233/54, 213/24, 213/60, 213/06, 291/04, 209/04, 307/78, 405/08, 257/04, A61K31/335, 31/19, 31/415, 31/41, 31/40, 31/34

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAS ONLINE

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US, A, 4845129 (Sandoz Pharm. Corp.), July 4, 1989 (04. 07. 89), Claim, (Family: none)	1-3
A	JP, A, S59-190956 (Meiju Kin), October 29, 1984 (29. 10. 84), Claim & US, A, 4539414	1-3

<input type="checkbox"/>	Further documents are listed in the continuation of Box C.	<input type="checkbox"/>	See patent family annex.
•	Special categories of cited documents:		
"A"	document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T"	later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"E"	earlier document but published on or after the international filing date	"X"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"L"	document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"O"	document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&"	document member of the same patent family
"P"	document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		

Date of the actual completion of the international search November 17, 1994 (17. 11. 94)	Date of mailing of the international search report December 6, 1994 (06. 12. 94)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office Facsimile No.	Authorized officer Telephone No.

## A. 発明の属する分野の分類(国際特許分類(IPC))

Int. Cl<sup>a</sup> C 07 D 31 7/54 . 271/06 . 233/54 . 213/24 .  
213/60 . 213/06 . 291/04 . 209/04 . 307/78 . 405/08 .

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料(国際特許分類(IPC))

Int. Cl<sup>a</sup> C 07 D 31 7/54 . 271/06 . 233/54 . 213/24 .  
213/60 . 213/06 . 291/04 . 209/04 . 307/78 . 405/08 .

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース(データベースの名称、調査に使用した用語)

CAS ONLINE

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	U.S., A, 4 8 4 5 1 2 9 (Sandoz Pharm Corp.), 4. 7月. 1989 (04. 07. 89) クレーム (ファミリーなし)	1-3
A	JP, A, S59-190956 (金明儀), 29. 10月. 1984 (29. 10. 84) クレーム & U.S., A, 4 5 3 9 4 1 4	1-3

 C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの

「I」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日  
若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献  
(理由を付す)

「O」図面による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日  
の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と  
矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために  
に引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規  
性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文  
献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性  
がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日 <b>17. 11. 94</b>	国際調査報告の発送日 <b>06.12.94</b>
名称及びあて先 日本 国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号100 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官(権限のある職員) <b>佐伯とも子</b> ㊞ 4 C 9 4 5 4 電話番号 03-3581-1101 内線 <b>3454</b>

## A. 発明の属する分野の分類

257/04, A61K31/335, 31/19, 31/415,  
31/41, 31/40, 31/34

## B. 調査を行った分野

257/04, A61K31/335, 31/19, 31/415,  
31/41, 31/40, 31/34